



Rec'd PCT/PTO 04 APR 2005 #2

RECEIVED  
20 JUN 2003  
WIPO PCT  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/06680

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

28.05.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日  
Date of Application: 2002年10月 3日

出願番号  
Application Number: 特願2002-291137

[ST.10/C]: [JP2002-291137]

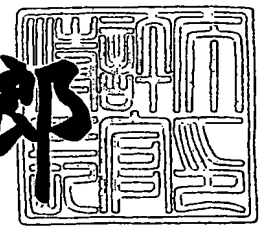
出願人  
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2003年 4月15日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3027720

【書類名】 特許願

【整理番号】 ONP4351

【提出日】 平成14年10月 3日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 C07C233/64  
C07C 49/213

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 寺門 正彦

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 中出 眞嗣

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 小野薬品工業株式会社内

【氏名】 世古 卓哉

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100117732

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 小澤 信彦

【代理人】

【識別番号】 100121050

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 林 篤史

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0209021

【プルーフの要否】 要

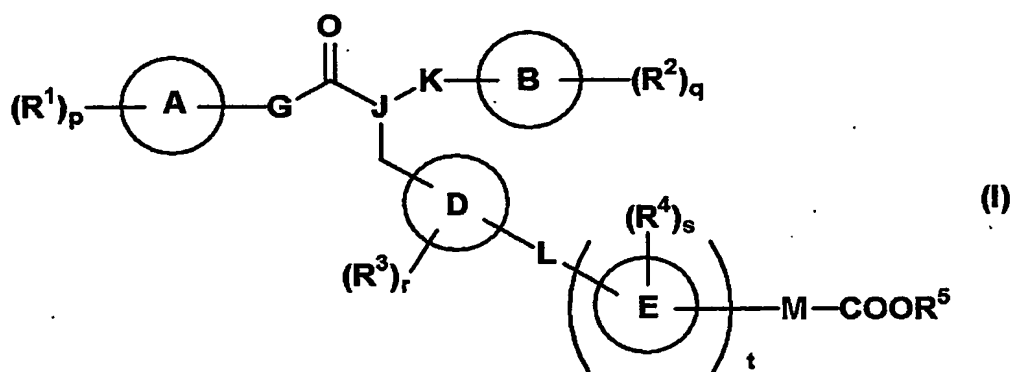
【書類名】 明細書

【発明の名称】 カルボン酸誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、

- (1) C 1 ~ 8 アルキル基、
- (2) C 2 ~ 8 アルケニル基、
- (3) C 2 ~ 8 アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) トリハロメチル基、
- (6) ニトロ基、
- (7) シアノ基、
- (8) C y c l 基、
- (9)  $-OR^6$ 、
- (10)  $-SR^7$ 、
- (11)  $-NR^8R^9$ 、
- (12)  $-CONR^{10}R^{11}$ 、
- (13)  $-NR^{12}COR^{13}$ 、
- (14)  $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、
- (15)  $-NR^{16}SO_2R^{17}$ 、
- (16)  $-SO_2R^{18}$ 、

(17)  $-\text{COR}^{19}$ 、

(18)  $-\text{COOR}^{20}$ 、または

(19)  $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^6$ は、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、(4)C2～8アルキニル基、(5)Cyc1、または(6)1～3個のハロゲン原子によって置換されたメチル基を表わし、

$\text{R}^7 \sim \text{R}^{16}$ および $\text{R}^{20}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C1～8アルキル基、(3)C2～8アルケニル基、(4)C2～8アルキニル基、または(5)Cyc1を表わし、

$\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ および $\text{R}^{19}$ は、それぞれ独立して、(1)C1～8アルキル基、(2)C2～8アルケニル基、(3)C2～8アルキニル基、または(4)Cyc1を表わし、

Cyc1はC3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

G、KおよびMは、それぞれ独立して、(1)単結合、(2)C1～8アルキレン基、(3)C2～8アルケニレン基、または(4)C2～8アルキニレン基を表わし、

Jは、窒素原子または炭素原子を表わし、

Lは、単結合、酸素原子または硫黄原子を表わし、

環A、環Bおよび環Dは、それぞれ独立して、C3～10の単環、または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

環Eは、C3～7の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式ヘテロ環を表わし、

p、q、rおよびsは、それぞれ独立して、0または1～5の整数を表わし、

p、q、rおよびsが2～5を表わす場合、複数個の存在する $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は各々同一でも異なってもよく、

tは0または1を表わし、

$R^5$ は、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、または(4)C 2～8アルキニル基を表わす。]

で示されるカルボン酸誘導体またはそれらの非毒性塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

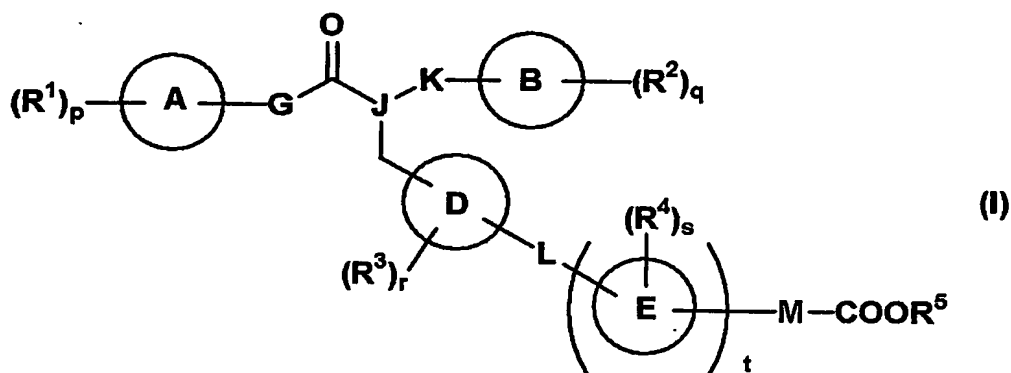
【発明の属する技術分野】

本発明は、カルボン酸誘導体に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は、

(1) 一般式 (I)

【化 2】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるカルボン酸誘導体またはそれらの非毒性塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

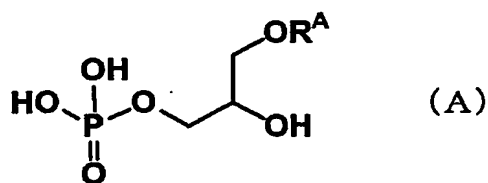
【発明の背景】

細胞膜からホスホオリパーゼの働きによりエイコサノイド、血小板活性化因子 (Platelet activating factor ; PAF) など様々な脂質メディエーターが産生されることが知られている。

【0003】

一般式 (A)

## 【化 3】



(式中、 $R^A$ はアシル基、アルケニル基またはアルキル基を表わす。)で示されるリゾホスファチジン酸(以下、LPAと略記する。)は細胞膜または血中に存在するリン脂質から合成され情報伝達物質として作用し、細胞内に様々なシグナルを伝えることのできる脂質である。その中で、天然に存在するLPAは $L-\alpha$ -LPAである。

## 【0004】

最近3種のLPA受容体サブタイプの存在が明らかになり、これらの生理作用がLPA受容体を介していることが、徐々に証明されてきている。3種のLPA受容体はEDG (Endothelial differentiation gene) -2、4、7と呼ばれており、スフィンゴシン-1リン酸受容体のEDG-1、3、5、6、8と同様にEDG受容体ファミリーの一部を形成している。なお、EDG-2はLPA1、VZG (Ventricular zone gene) -1とも呼ばれている (Mol Pharmacol., 2000 Dec, 58(6), 1188-96)。LPA受容体はLPAと結合し、同受容体にカップリングしたGタンパク質を介して細胞内にシグナルを伝える。LPA受容体に結合し得るGタンパク質としてはGs、Gi、Gqなどが知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、また逆の増殖抑制作用などの応答に関与するとされる。さらに、Gタンパク質の下流にはMAP-キナーゼ系が連動しており、LPA受容体は多彩なシグナルを伝達することが分かってきた。

## 【0005】

また、LPA受容体サブタイプは生体の広範囲に分布しているが、サブタイプによってそれらの局在様式が異なることから、それぞれの受容体の役割は組織により異なると考えられている。

## 【0006】

LPAが惹起する薬理作用として、ラット血圧の上昇、ラット結腸およびモル

モット回腸の収縮現象などが知られている (J. Pharm. Pharmacol., 1991, 43, 774, J. Pharm. Pharmacol., 1982, 34, 514)。また、国際特許公開W002/62389号には、L P AがE D G - 2を介して尿道の収縮に関与する旨が記載されており、また、国際特許出願 (出願番号 ; PCT/JP02/07213号) には、L P Aが腓液の分泌を抑制する旨が記載されており、さらに、日本特許出願 (特願2002-185542号) には、慢性疾患に関与する旨が記載されている。

## 【 0 0 0 7 】

その他、L P Aと癌との関連性については、これまでにL P Aが前立腺由来上皮癌細胞の増殖 (J Cellular Physiol., 1998 174, 261)、卵巣癌細胞の増殖を亢進させることなどが知られている (J. Urol., 2000, 163, 1027)。

また、癌細胞以外にもL P Aが気道平滑筋細胞 (Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2002, 282(1), L91)、線維芽細胞 (Mol. Cell Biol., 1998, 18(12), 7119)、メサングウム細胞 (Clin. Science, 1999, 96, 431)、肝細胞、肝ステロイド細胞 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 1998, 248, 436)、血管平滑筋細胞 (Am. J. Physiol., 1994, 267(Cell Physiol. 36), C204)、血管内皮細胞 (Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2000, 278(3), C612)、グリア細胞/シュワン細胞 (Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1999, 96, 5233)、脂肪細胞 (J. Clin. Invest., 1998, 101, 1431) など様々な細胞増殖に関与することが知られている。また、細胞増殖以外には癌細胞始めとして、炎症細胞の細胞遊走にL P Aが関与することが知られている (Biochem Biophys Res Commun., 1993, 15:193(2), 497)。その他にはL P Aの免疫細胞の増殖・サイトカイン放出制御作用 (J. Immunol., 1999, 162, 2049)、血小板凝集作用 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 1981, 99, 391) が知られている。さらにはL P A受容体の一つであるE D G - 2のノックアウトマウスの解析から、E D G - 2は脳の機能と関連することが分っている (Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2000, 97, 13384)。

## 【 0 0 0 8 】

これらのことより、L P A受容体に拮抗する薬剤は、種々の疾患、すなわち、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、自律神経系異常による分泌障害、脳関連疾患、または慢性疾患などの予防および/または治療に有



用であると考えられる。

【0009】

泌尿器系疾患としては、例えば、前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患があり、これらに伴う症状として排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛などが知られている。同様の泌尿器症状は、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、多発性硬化症、シャイードレーガー（Shy-Drager）症、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病などの疾患に起因する症状（排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛など）としても認められる。また、これら以外の泌尿器疾患として、下部尿路の閉塞疾患、下部尿路の炎症性疾患（感染など）、多尿などが考えられ、これらの疾患は該LPA受容体拮抗剤によって抑制されることが考えられる。

【0010】

癌関連疾患としては、例えば、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病などが挙げられる。固形腫瘍の中には、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚腫、頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、骨肉腫、脾臓癌、尿路癌、甲状腺癌、脳腫瘍などが挙げられる。また、癌の浸潤転移も該LPA受容体拮抗剤によって抑制されることが考えられる。

【0011】

増殖性疾患としては、例えば、異常な血管新生を伴う疾患（例えば、再狭窄、糖尿病性網膜症、血管新生性緑内障、後水晶体繊維増殖症、甲状腺過形成（バセドウ病を含む）、肺炎症、ネフローゼ症候群、及び骨粗しょう症）、動脈閉塞症、肺線維症などが挙げられる。

炎症・免疫性疾患としては、例えば、乾癬、IgA腎症、その他の炎症・免疫異常による腎炎、肝炎、肺炎症などが挙げられる。

【0012】

自律神経系異常による分泌障害としては、例えば、シェーグレン（Sjogren）症候群などが挙げられる。

脳関連疾患としては、例えば、脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害などが挙げられる。

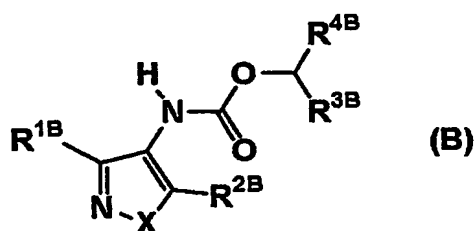
慢性疾患としては、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎などが挙げられる。

【0013】

【従来の技術】

LPA受容体拮抗作用を有する化合物として、一般式(B)

【化4】



【式中、 $R^{1B}$ は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、またはハロゲン原子を表わし、

$R^{2B}$ は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、またはハロゲン基を表わし、

$R^{3B}$ は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表わし、

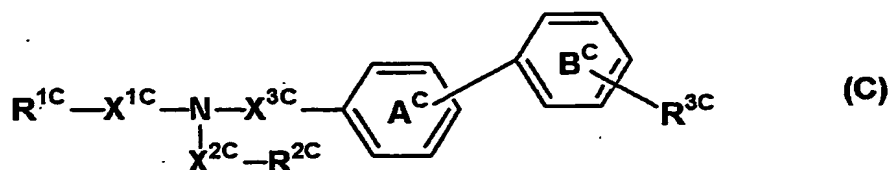
$R^{4B}$ は、(a) 置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(b) 置換あるいは無置換のアルキル基、および(c) 置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表わし、

$X^B$ は酸素原子あるいは硫黄原子を表わす。但し、 $R^{3B}$ と $R^{4B}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって5～10員環構造を形成してもよく、また、 $R^{3B}$ が水素原子である場合、 $R^{4B}$ はメチル基を除く基を表わす。]

で示される化合物またはその塩が知られている(特許文献1参照)。

また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物として、一般式(C)

【化 5】



で示される化合物またはその塩が知られている（特許文献 2 参照）。

【0014】

【特許文献 1】

国際公開第 01/60819 号パンフレット

【特許文献 2】

特開平 4-235149 号公報

【0015】

【発明の目的】

本発明者らは、LPA 受容体に拮抗作用を示す化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式 (I) で示されるカルボン酸誘導体が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

【0016】

本発明は、LPA 受容体に拮抗作用を示すことにより、種々の疾患治療薬となり得る新規な化合物を提供するものである。

本発明の一般式 (I) で示されるカルボン酸誘導体は、これまで知られていない新規な化合物である。

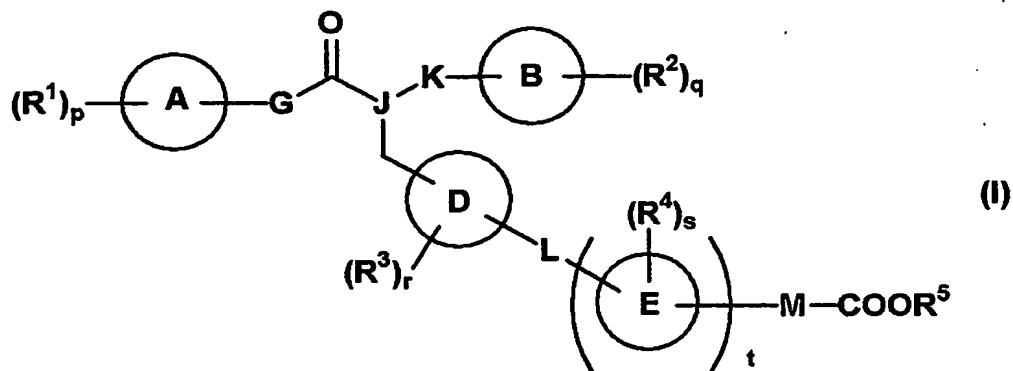
【0017】

【発明の開示】

本発明は、

(1) 一般式 (I)

【化 6】



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) トリハロメチル基、
- (6) ニトロ基、
- (7) シアノ基、
- (8) C y c l 基、
- (9) -OR<sup>6</sup>、
- (10) -SR<sup>7</sup>、
- (11) -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、
- (12) -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、
- (13) -NR<sup>12</sup>COR<sup>13</sup>、
- (14) -SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、
- (15) -NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、
- (16) -SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>、
- (17) -COR<sup>19</sup>、
- (18) -COOR<sup>20</sup>、または
- (19) -OR<sup>6</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>またはC y c lによって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

$R^6$ は、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、(5)C y c 1、または(6)1～3個のハロゲン原子によって置換されたメチル基を表わし、

$R^7 \sim R^{16}$ および $R^{20}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、(4)C 2～8アルキニル基、または(5)C y c 1を表わし、

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は、それぞれ独立して、(1)C 1～8アルキル基、(2)C 2～8アルケニル基、(3)C 2～8アルキニル基、または(4)C y c 1を表わし、C y c 1はC 3～10の単環または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

G、KおよびMは、それぞれ独立して、(1)単結合、(2)C 1～8アルキレン基、(3)C 2～8アルケニレン基、または(4)C 2～8アルキニレン基を表わし、

Jは、窒素原子または炭素原子を表わし、

Lは、単結合、酸素原子または硫黄原子を表わし、

環A、環Bおよび環Dは、それぞれ独立して、C 3～10の単環、または二環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～10員の単環または二環式ヘテロ環を表わし、

環Eは、C 3～7の単環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式ヘテロ環を表わし、

p、q、rおよびsは、それぞれ独立して、0または1～5の整数を表わし、

p、q、rおよびsが2～5を表わす場合、複数個の存在する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は各々同一でも異なってもよく、

tは0または1を表わし、

$R^5$ は、(1)水素原子、(2)C 1～8アルキル基、(3)C 2～8アルケニル基、または(4)C 2～8アルキニル基を表わす。]

で示されるカルボン酸誘導体またはそれらの非毒性塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0018】

本明細書中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～8アルケニル基とは、二重結合を1～4個（好ましくは1～2個）有してもよいC2～8アルキレン基を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0019】

本明細書中、C2～8アルキニル基とは、三重結合を1～4個（好ましくは1～2個）有してもよいC2～8アルキレン基を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。

【0020】

本明細書中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中、トリハロメチル基とは、3個のハロゲン原子で置換されたメチル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリプロモメチル、トリヨードメチル基が挙げられる。

【0021】

本明細書中、1～3個のハロゲン原子によって置換されたメチル基とは、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ヨードメチル基、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジプロモメチル、ジヨードメチル基、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリプロモメチル、トリヨードメチル基が挙げられる。

【0022】

本明細書中、C1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体である。

## 【0023】

本明細書中、C2～8アルケニレン基とは、二重結合を1～4個（好ましくは1～2個）有してもよいC2～8アルケニレン基を意味し、具体的にはエテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン、ヘキサトリエニレン、ヘプタトリエニレン、オクタトリエニレン基およびそれらの異性体である。

## 【0024】

本明細書中、C2～8アルキニレン基とは、三重結合を1～4個（好ましくは1～2個）有してもよいC2～8アルキニレン基を意味し、具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン、ヘキサトリイニレン、ヘプタトリイニレン、オクタトリイニレン基およびそれらの異性体である。

## 【0025】

本明細書中において、C3～10の単環または二環式炭素環には、C3～10の単環または二環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン等が挙げられる。

## 【0026】

本明細書中において、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択さ

れる 1～5 個のヘテロ原子を含む 3～10 員の単環または二環式ヘテロ環には、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 3～10 員の単環または二環式不飽和ヘテロ環、その一部または全部が飽和されているヘテロ環が含まれる。

## 【0027】

酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～10 員の単環または二環式不飽和ヘテロ環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール環等が挙げられる。

## 【0028】

酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～10 員の単環または二環式ヘテロ環としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラ



ヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒ

ドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

## 【0029】

本明細書中において、C3～7の単環式炭素環には、C3～7の単環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

## 【0030】

本明細書中において、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式ヘテロ環には、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式不飽和ヘテロ環、その一部または全部が飽和されているヘテロ環が含まれる。

## 【0031】

酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～7員の単環式不飽和ヘテロ環としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。

## 【0032】

酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～7員の単環式ヘテロ環としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン環等が挙げられる。

## 【0033】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

## 【0034】

本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩は薬学的に許容される水溶性のものが好ましい。

## 【0035】

本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンサルホン酸塩、エタンサルホン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩、トルエンサルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

## 【0036】

本発明化合物の非毒性塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

## 【0037】

一般式（I）中、 $R^1$ として好ましくは、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ニトロ基、 $-OR^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^8R^9$ であり、より好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシ、エトキシ、水酸基、メチルチオ、ジメチルアミノであり、特に好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ、エトキシ、水酸基である。

## 【0038】

一般式（I）中、環Aとして好ましくは、C3～7の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式ヘテロ環であり、より好ましくは、C5～6の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロ環であり、特に好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン環である。

## 【0039】

一般式（I）中、Gとして好ましくは、単結合またはC1～8アルキレン基であり、より好ましくは、単結合またはC1～4アルキレン基であり、特に好ましくは、単結合、メチレンまたはエチレン基である。

一般式（I）中、Jとして好ましくは、窒素原子または炭素原子であり、より好ましくは、窒素原子である。

## 【0040】

一般式（I）中、Kとして好ましくは、単結合、C1～8アルキレンまたはC2～8アルケニレン基であり、より好ましくは、C1～6アルキレンまたはC2～6アルケニレン基であり、特に好ましくは、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン基である。

## 【0041】

一般式(I)中、環Bとして好ましくは、C3～7の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式ヘテロ環であり、より好ましくは、C5～6の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロ環であり、特に好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン環である。

## 【0042】

一般式(I)中、 $R^2$ として好ましくは、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ニトロ基、 $-OR^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^8R^9$ であり、より好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシ、エトキシ、水酸基、メチルチオ、ジメチルアミノであり、特に好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ、エトキシ、水酸基である。

## 【0043】

一般式(I)中、環Dとして好ましくは、C3～7の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～7員の単環式ヘテロ環であり、より好ましくは、C5～6の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロ環であり、特に好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン環である。

## 【0044】

一般式(I)中、 $R^3$ として好ましくは、C1～8アルキル基、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ニトロ基、 $-OR^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^8R^9$ であり、より好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシ、エトキシ、水酸基、メチルチオ、ジメチルアミノであり、特に好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基であ

る。

【0045】

一般式 (I) 中、L として好ましくは、単結合、酸素原子または硫黄原子であり、より好ましくは、単結合または酸素原子である。

【0046】

一般式 (I) 中、環 E として好ましくは、C 3～7 の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 3～7 員の単環式ヘテロ環であり、より好ましくは、C 5～6 の単環式炭素環または酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロ環であり、特に好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン環である。

【0047】

一般式 (I) 中、R<sup>4</sup> として好ましくは、C 1～8 アルキル基、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ニトロ基、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> であり、より好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、メトキシ、エトキシ、水酸基、メチルチオ、ジメチルアミノであり、特に好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ、エトキシ、水酸基である。

【0048】

一般式 (I) 中、M として好ましくは、単結合または C 1～8 アルキレン基であり、より好ましくは、単結合または C 1～4 アルキレン基であり、特に好ましくは、単結合、メチレン、エチレン、プロピレン基である。

【0049】

一般式 (I) 中、R<sup>5</sup> として好ましくは、水素原子または C 1～8 アルキル基であり、より好ましくは、水素原子または C 1～4 アルキル基であり、特に好ましくは、水素原子、メチルまたはエチル基である。

【0050】

一般式 (I) 中、p として好ましくは、0 または 1～5 の整数であり、より好

ましくは、0または1～3の整数である。pが2～5の場合、複数の $R^1$ は同一でも異なってもよい。

【0051】

一般式(I)中、qとして好ましくは、0または1～3の整数であり、より好ましくは、0または1の整数である。qが2～3の場合、複数の $R^2$ は同一でも異なってもよい。

【0052】

一般式(I)中、rとして好ましくは、0または1～3の整数であり、より好ましくは、0または1の整数である。rが2～3の場合、複数の $R^1 \sim R^3$ は同一でも異なってもよい。

【0053】

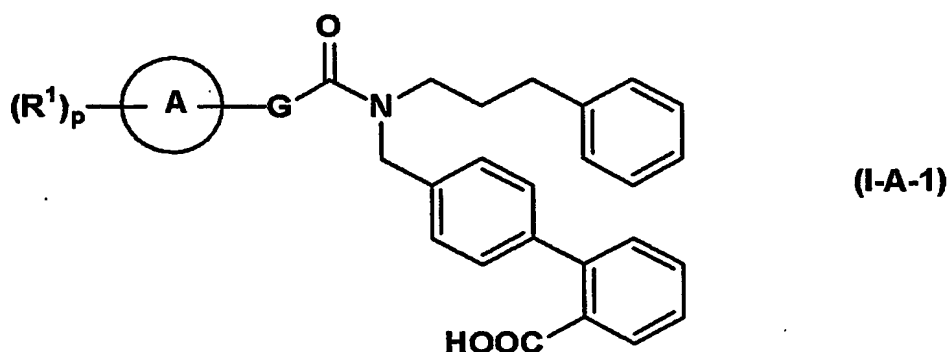
一般式(I)中、sとして好ましくは、0または1～5の整数であり、より好ましくは、0または1～3の整数である。sが2～5の場合、複数の $R^4$ は同一でも異なってもよい。

一般式(I)中、tとして好ましくは、0または1の整数である。

【0054】

一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、  
一般式(I-A-1)

【化7】



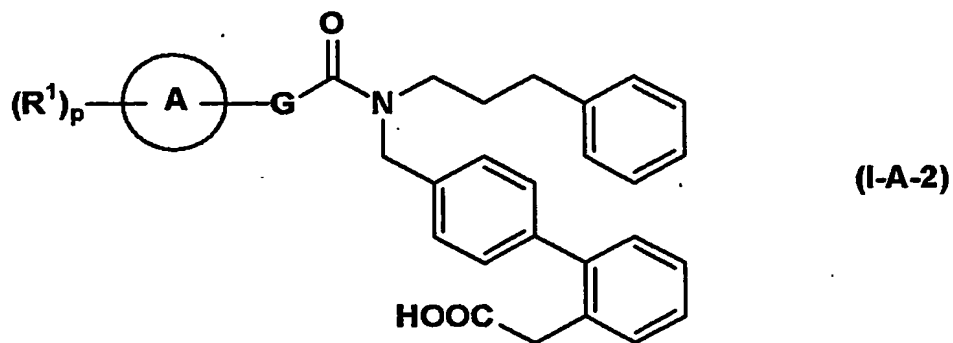
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

【0055】

一般式(I-A-2)



【化 8】

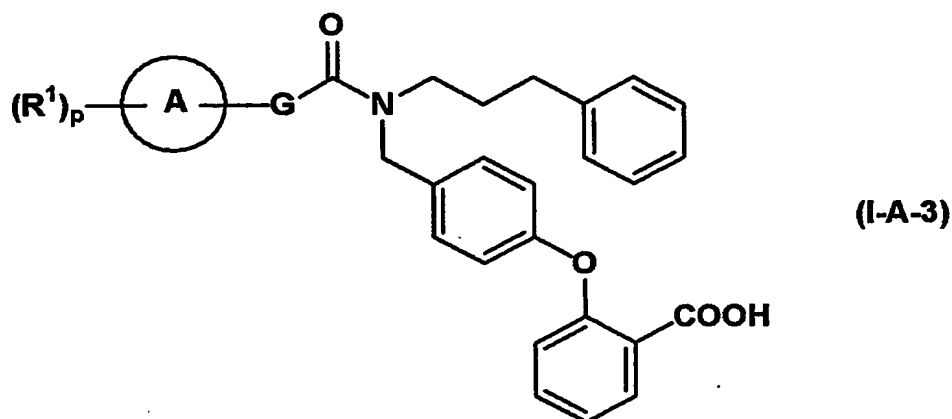


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0056】

一般式 (I-A-3)

【化 9】

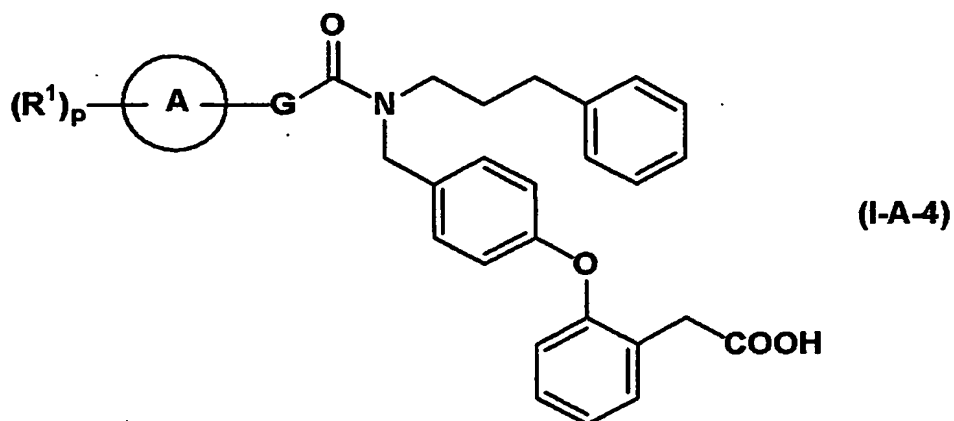


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0057】

一般式 (I-A-4)

【化 1 0】

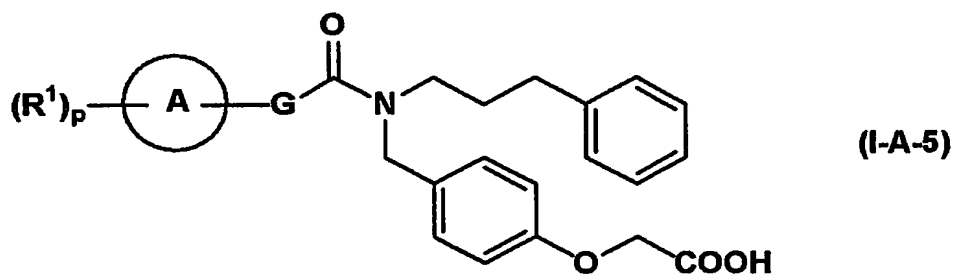


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0 0 5 8】

一般式 (I-A-5)

【化 1 1】

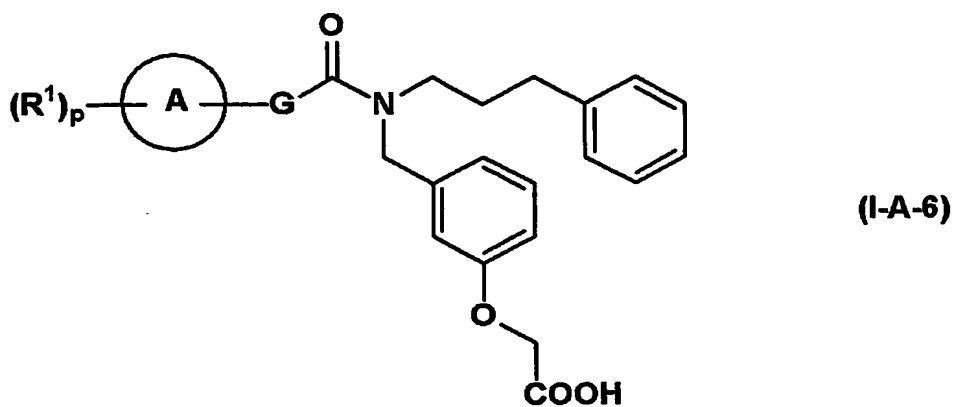


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0 0 5 9】

一般式 (I-A-6)

【化 1 2】

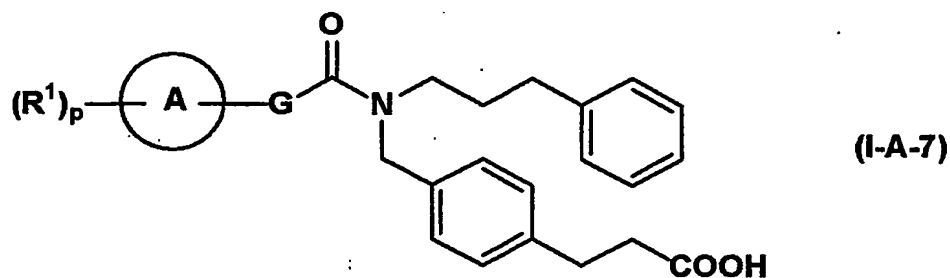


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【 0 0 6 0 】

一般式 ( I - A - 7 )

【 化 1 3 】

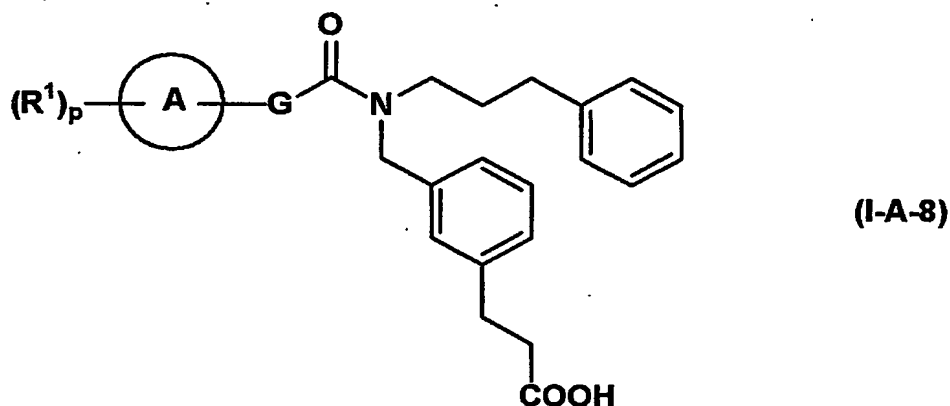


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【 0 0 6 1 】

一般式 ( I - A - 8 )

【 化 1 4 】

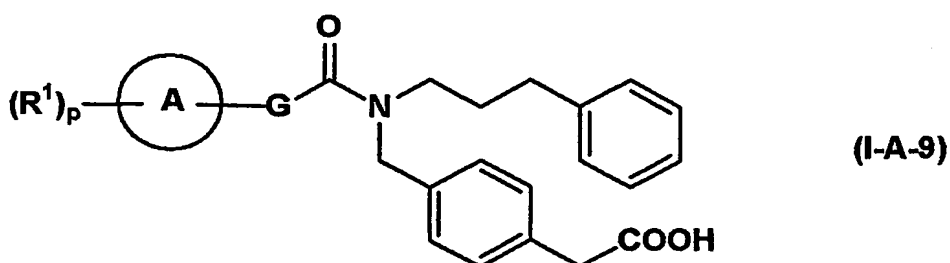


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【 0 0 6 2 】

一般式 ( I - A - 9 )

【 化 1 5 】

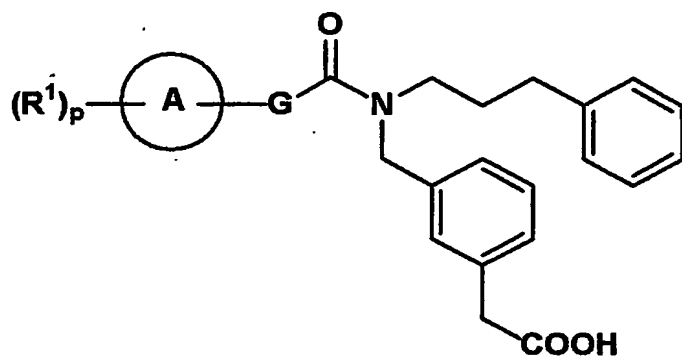


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

【0063】

一般式 (I-A-10)

【化16】



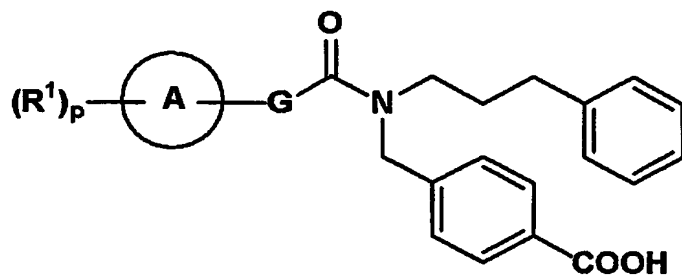
(I-A-10)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

【0064】

一般式 (I-A-11)

【化17】



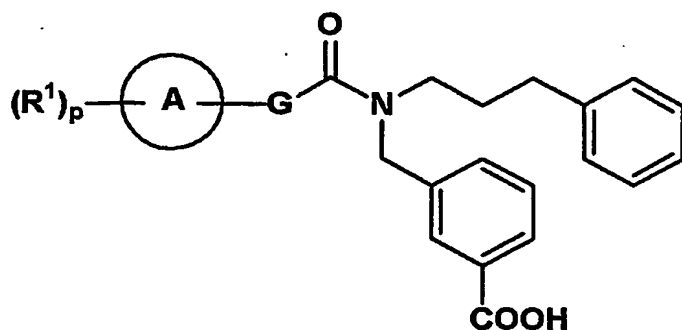
(I-A-11)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

【0065】

一般式 (I-A-12)

【化18】



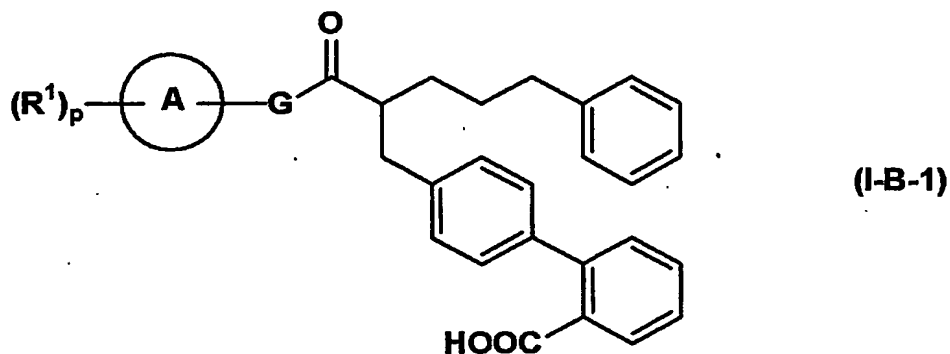
(I-A-12)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0066】

一般式 (I-B-1)

【化19】

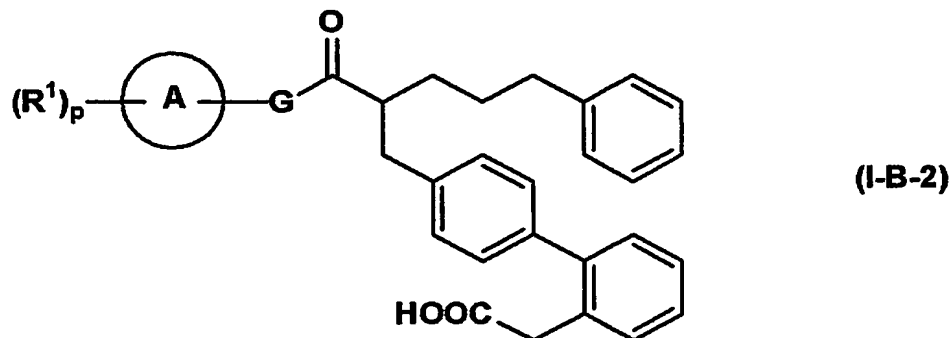


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0067】

一般式 (I-B-2)

【化20】

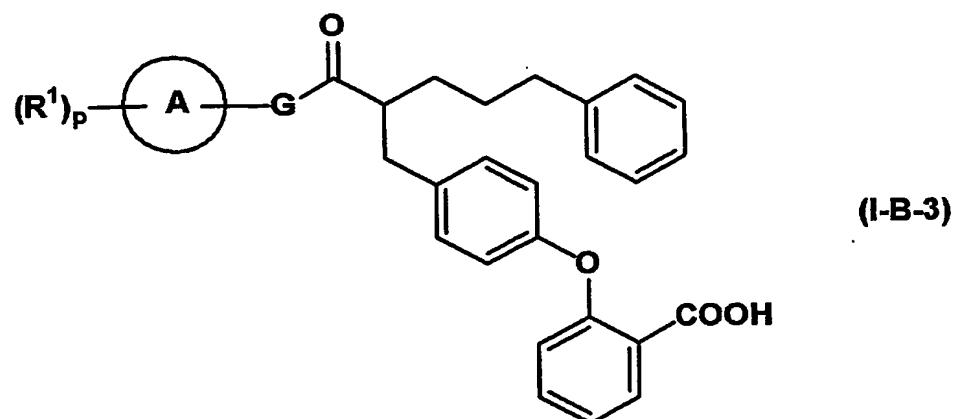


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0068】

一般式 (I-B-3)

【化 2 1】

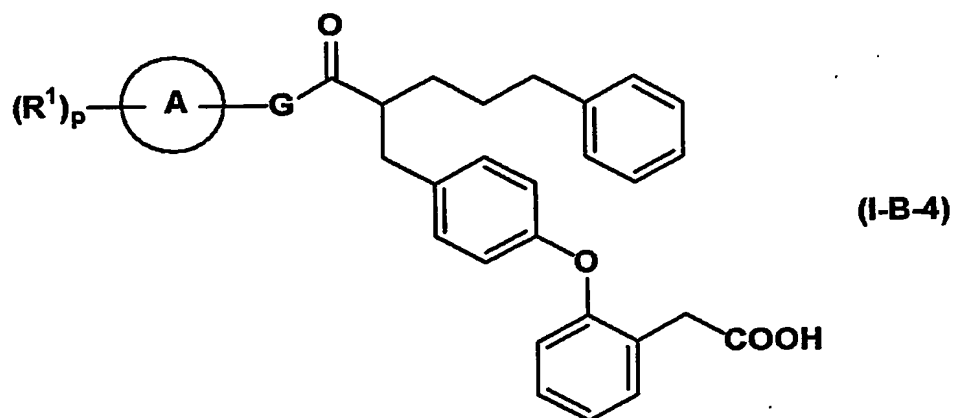


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0069】

一般式 (I-B-4)

【化 2 2】

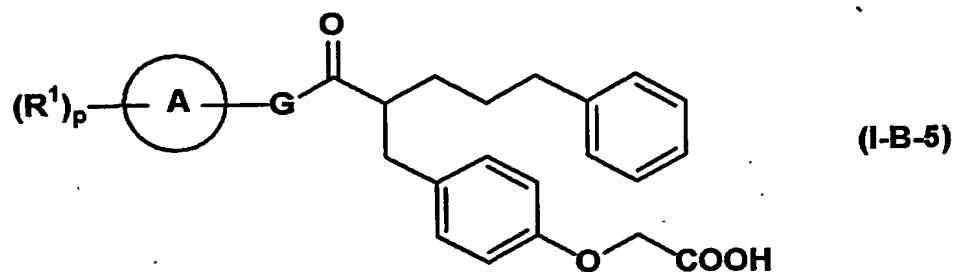


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0070】

一般式 (I-B-5)

【化 23】

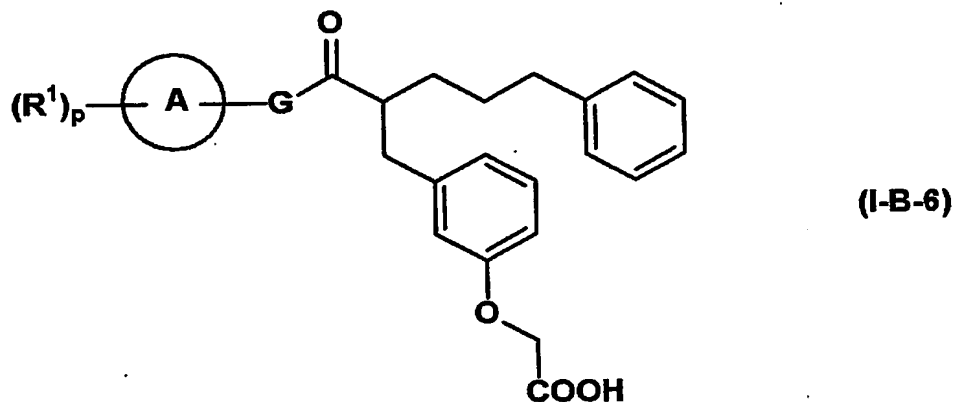


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0071】

一般式 (I-B-6)

【化 24】

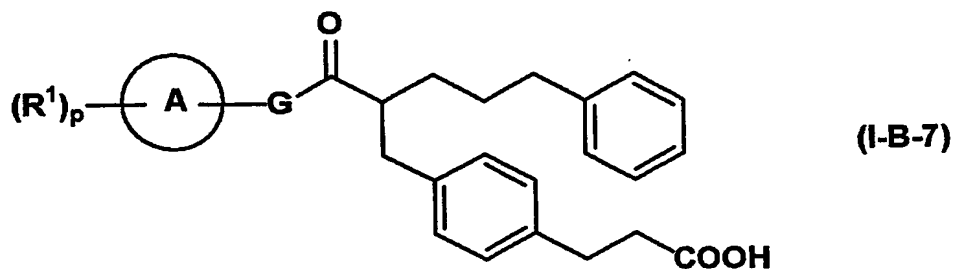


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0072】

一般式 (I-B-7)

【化 25】

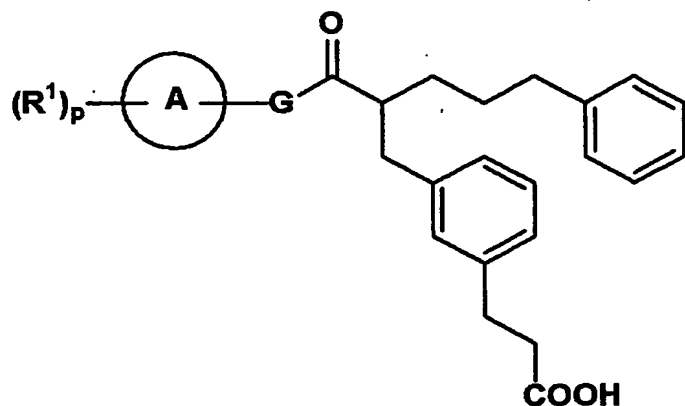


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0073】

一般式 (I-B-8)

【化 2 6】



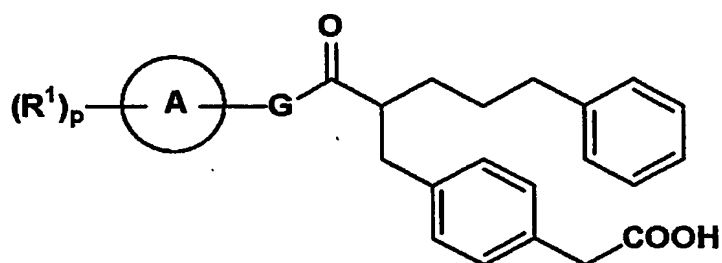
(I-B-8)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0 0 7 4】

一般式 (I-B-9)

【化 2 7】



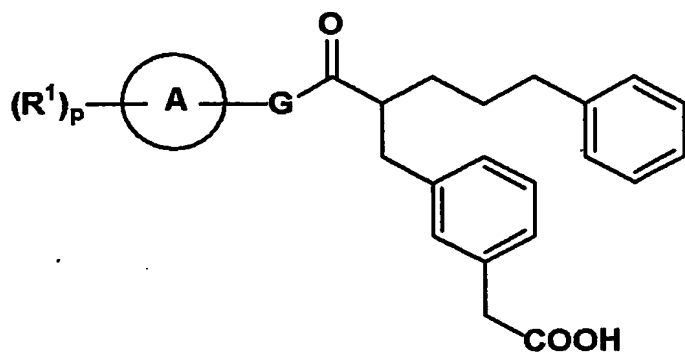
(I-B-9)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0 0 7 5】

一般式 (I-B-10)

【化 2 8】



(I-B-10)

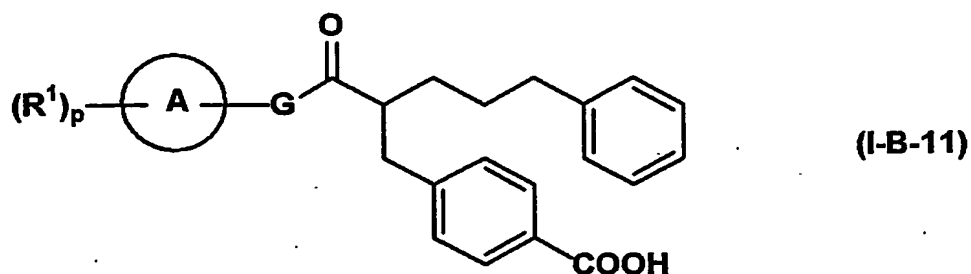
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0 0 7 6】



一般式 (I-B-11)

【化 29】

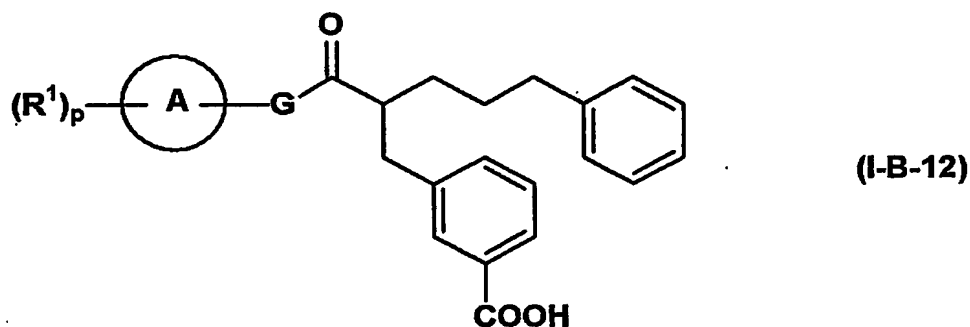


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

【0077】

一般式 (I-B-12)

【化 30】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはそれらの非毒性塩が挙げられる。

【0078】

本発明の具体的な化合物としては、実施例に記載した化合物およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

【0079】

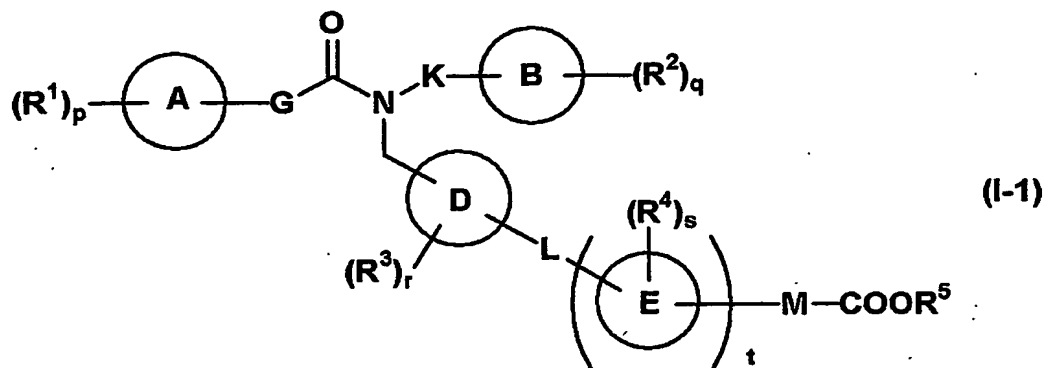
【本発明化合物の製造方法】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下に示す方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。

【0080】

一般式 (I) で示される化合物のうち、J が窒素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-1)

【化 3 1】



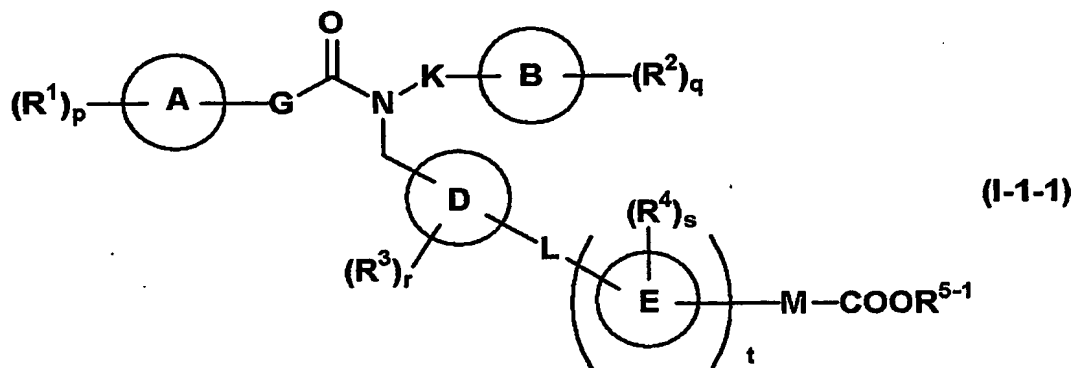
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

【0081】

一般式 (I-1) で示される化合物のうち、 $\text{R}^5$  が水素原子を表わさない化合物、すなわち、一般式 (I-1-1)

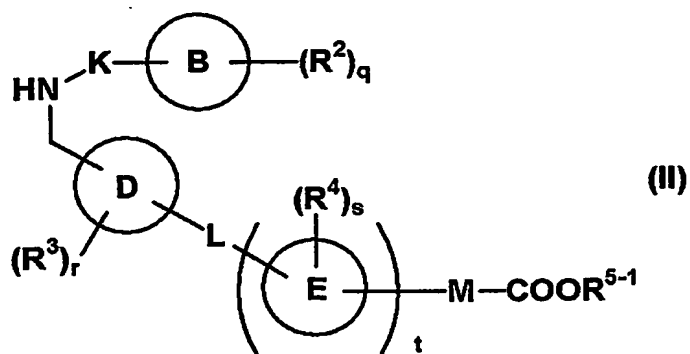
【化 3 2】



(式中、 $\text{R}^{5-1}$  は  $\text{R}^5$  と同じ意味を表わす。ただし、水素原子は表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (II)

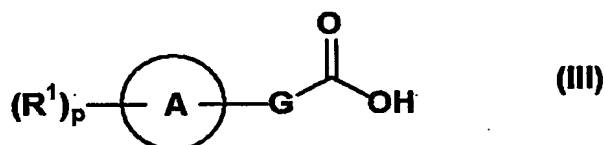
【化 3 3】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (III)

【化 3 4】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

【0082】

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0083】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と  $-20^{\circ}\text{C}$  ～ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチ

ルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

## 【0084】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

## 【0085】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA)、ポリマーサポートカルボジイミド等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

## 【0086】

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

## 【0087】

一般式 (I-1-1) 中の少なくとも1つの基が、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物は、各基が保護基によって保護された化合物を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

## 【0088】

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基等が挙げられる。

## 【0089】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

## 【0090】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

## 【0091】

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

## 【0092】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

## 【0093】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

## 【0094】

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

## 【0095】

- (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

## 【0096】

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒド

ロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。

## 【0097】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和し得る有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

## 【0098】

(5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0~40℃の温度で行なわれる。

## 【0099】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

## 【0100】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

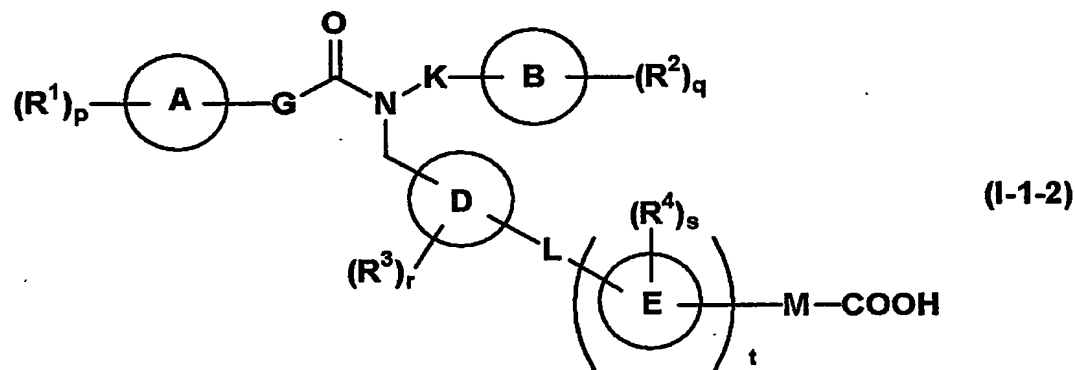
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

# 【0101】

一般式 (I-1) で示される化合物のうち、 $R^5$  が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-1-2)

# 【化35】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した一般式 (I-1-1) で示された化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

# 【0102】

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

# 【0103】

カルボキシル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、



- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属を用いた脱保護反応、
- (5) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

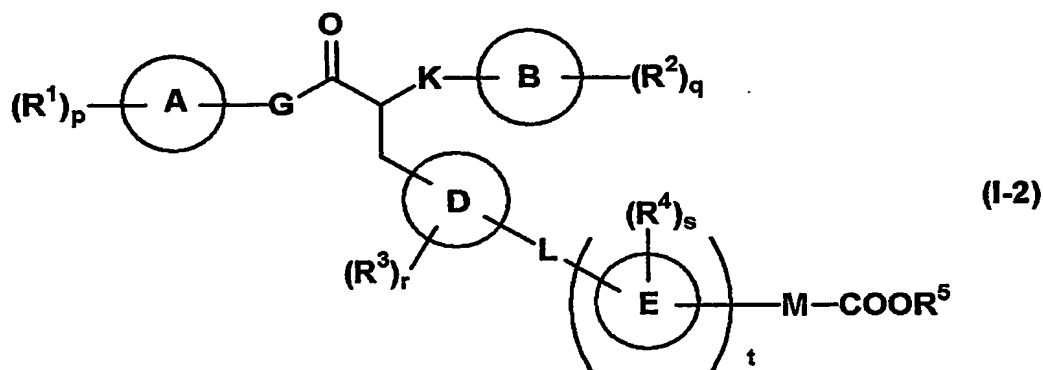
これらは、前記した方法により行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

【0104】

一般式 (I) で示される化合物のうち、J が炭素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-2)

【化36】



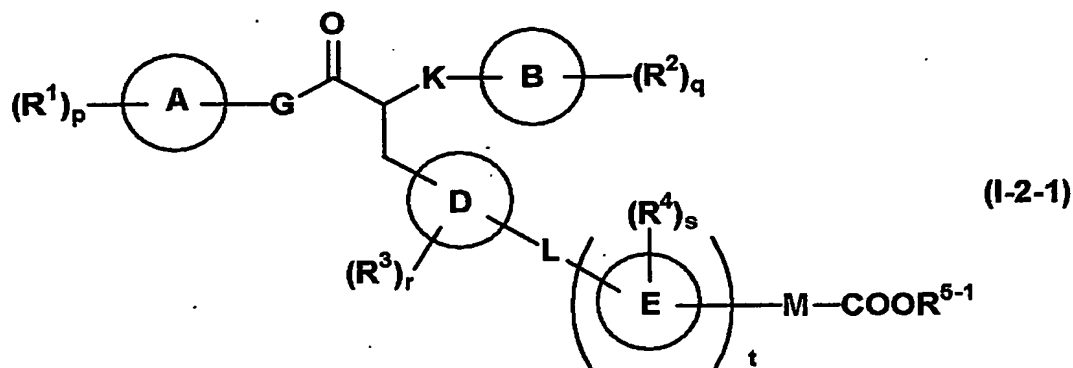
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

【0105】

一般式 (I-2) で示される化合物のうち、 $\text{R}^5$  が水素原子を表わさない化合物、すなわち、一般式 (I-2-1)

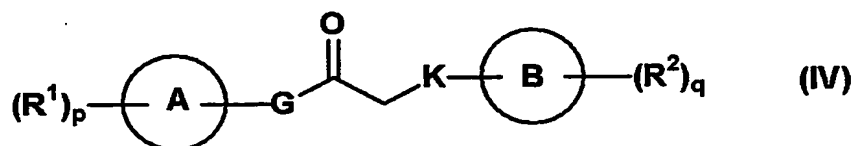
【化 37】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (IV)

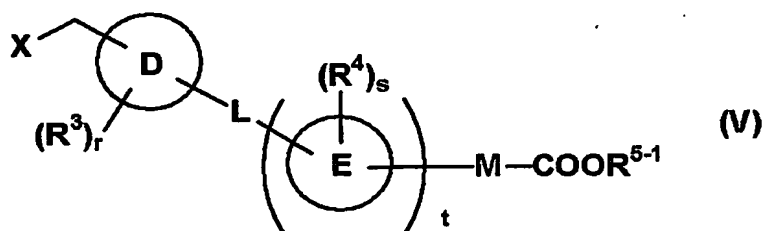
【化 38】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (V)

【化 39】



(式中、Xは脱離基(脱離基とは、ハロゲン原子、メシルオキシ基(OMs基)、トシルオキシ基(OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基(OTf基)等を意味する。))を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0106】

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエ

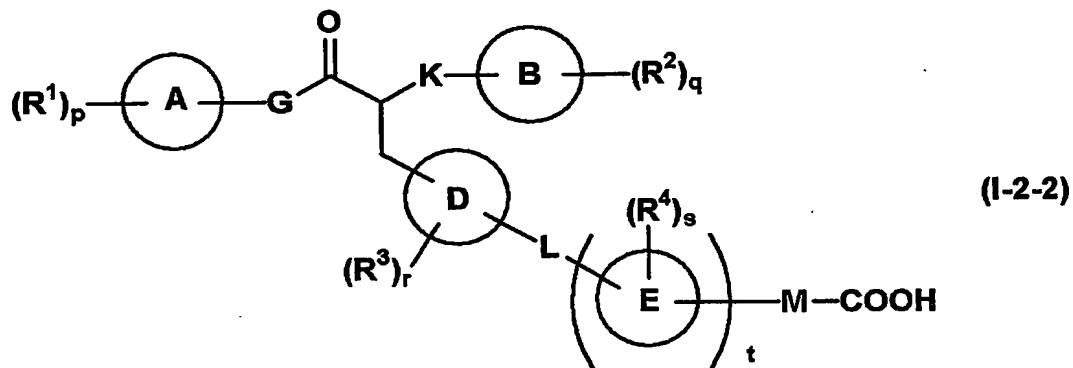
ーテル等) 中、塩基 (リチウムジイソプロピルアミン (必要に応じてアミン (N, N, N', N'', N''-ペンタメチルジエチレントリアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン等) 存在下で行なわれる。) 炭酸カリウム、炭酸セシウム等) 存在下、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

【0107】

一般式 (I-2) で示される化合物のうち、 $R^5$  が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-2-2)

【化40】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した一般式 (I-2-1) で示された化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0108】

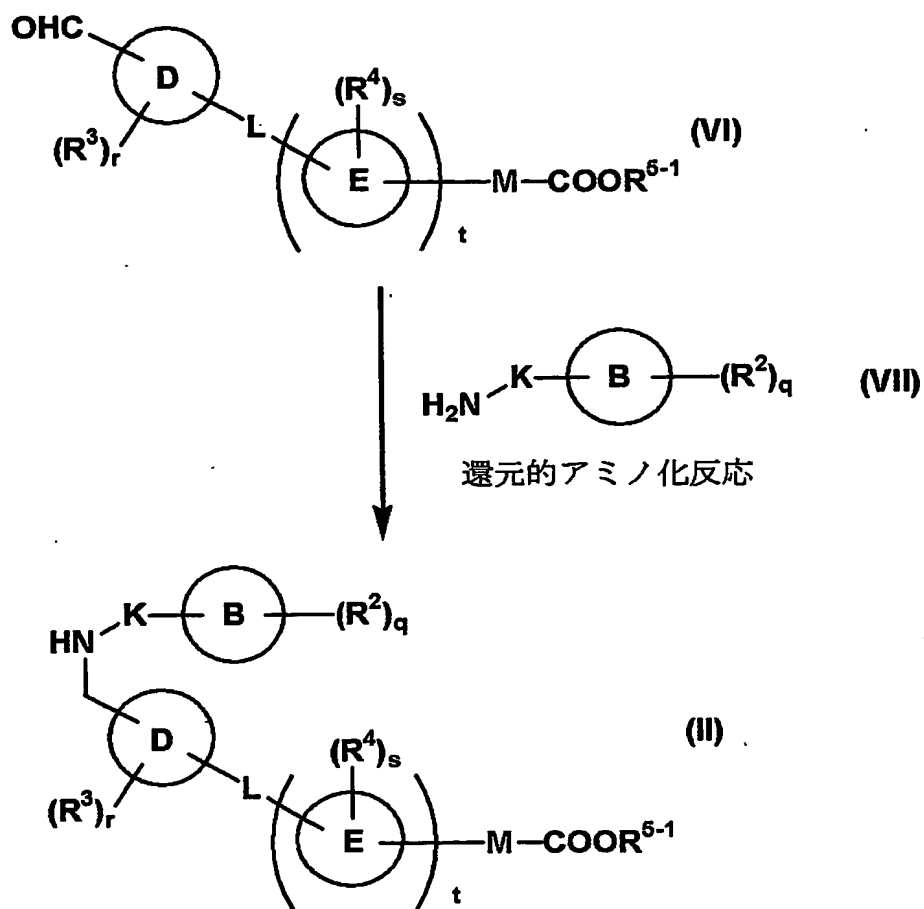
カルボキシル基の保護基の脱保護反応または保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (II)、(III)、(IV) および (V) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。例えば、一般式 (II) および (IV) で示される化合物は、以下の反応工程式 1 および 2 で示される方法により製造することができる。

【0109】

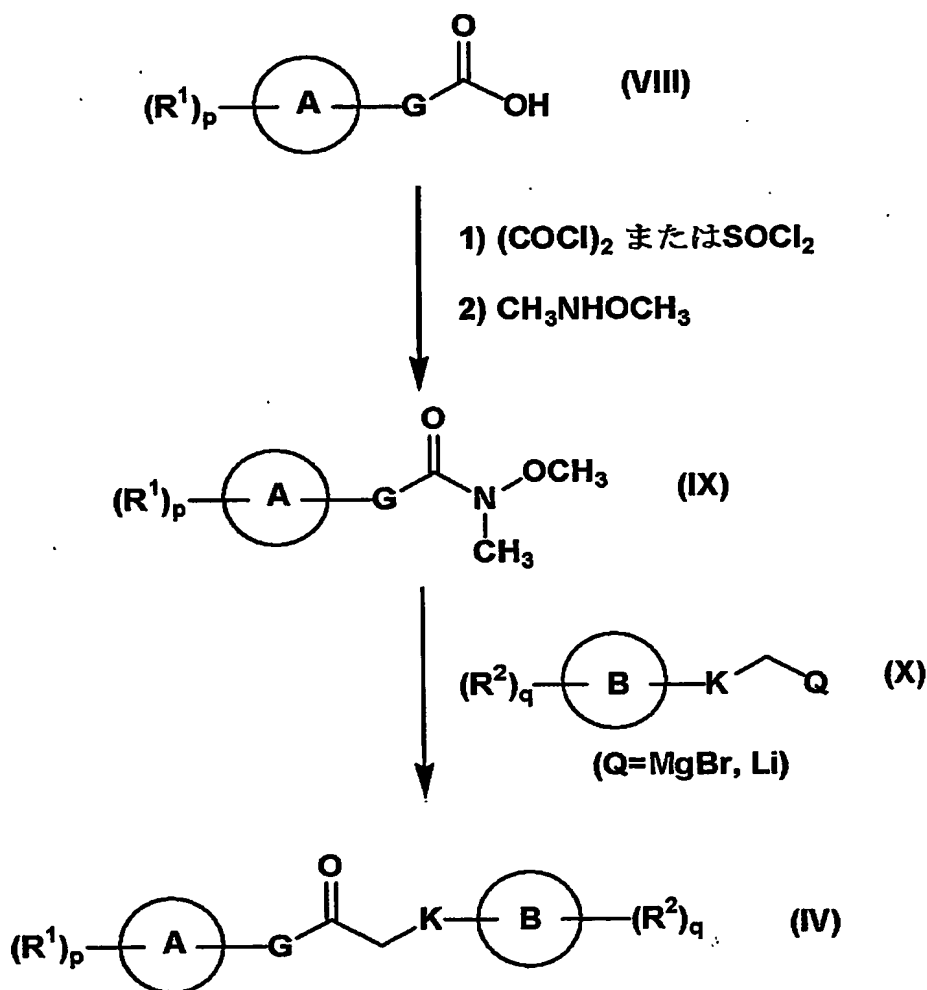
【化 4 1】

反応工程式 1



【0110】

【化 4 2】

反応工程式 2

【0111】

反応工程式 1 および 2 中、出発原料または試薬として用いる一般式 (VI)、(VII)、(VIII)、(IX) および (X) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0112】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反

応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0113】

【本発明化合物の薬理活性】

本発明化合物が、LPA受容体に対して拮抗作用を有する。例えば、EDG-2に対する拮抗作用は、以下に示す実験により証明された。

【0114】

細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすることによるEDG-2拮抗作用の評価：

ヒトEDG-2遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー（Chinese Hamster Ovary、CHO）細胞を用いて該受容体アンタゴニストの活性評価を行なった。EDG-2発現細胞は、10%FBS（ウシ胎児血清）、ペニシリン／ストレプトマイシン、ブラスチサイジン（5  $\mu$ g/ml）含有 Ham'sF12 培地（GIBCO BRL社製、No.11765-047）を用いて培養した。まず、Fura2-AM（Dojindo社製、No.348-05831）を細胞内へ取り込ませるため、細胞を5  $\mu$ M Fura2-AM溶液（10%FBS、20mM HEPES緩衝液（pH7.4）、2.5mM プロベネシド（Sigma社製、No.P-8761）含有Ham'sF12培地）で、37℃、60分間インキュベーションした。次に20mM HEPES緩衝液（pH7.4）、2.5mM プロベネシドを含むHanks液で1回洗浄し、アッセイまで同Hanks液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム（浜松ホトニクス社製、FDSS-2000）にプレートセットし、30秒間無刺激で測定し、式（I）で示される本発明化合物の溶液を添加した。その5分後にLPA（終濃度：100nM）を添加して、添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度を3秒間隔で測定した（励起波長340nmおよび380nm、蛍光波長500nm）。式（I）で示される本発明化合物は、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、終濃度が1nM～10  $\mu$ Mになるように添加した。LPAとして、1-リノレノイル（18：3）-LPAを使用した。1-リノレノイル（18：3）-LPAは、18：3-LPC（リノレノイル（18：3）-リゾホスファチジルコリン）（Sedary社製）よりPLD（ホスホリパーゼD）により合成した。EDG-2拮抗活性は、式（I）で示される本発明化合物を含まないDMSOを添加したウェルでのLPA（終濃度：100nM

）によるピーク値をコントロール値（A）とし、化合物で処理した細胞でのLPA添加前の値から添加後の値の差（B）とを比較し、以下の数式を用いて抑制率（%）を算出した。

【数 1】

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{(A - B)}{A} \times 100$$

【0 1 1 5】

IC<sub>50</sub>値は、抑制率50%を示す本発明化合物の濃度として算出した。

その結果、本発明化合物は、10 μMで50%以上の阻害を示した。例えば、実施例2（1）化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.19 μM、実施例2（4）化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.15 μM、実施例3（33）化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.095 μM、実施例8（1）化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.11 μMであった。

【0 1 1 6】

【毒性】

一般式（I）で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

【0 1 1 7】

【医薬品への適用】

一般式（I）で示される本発明化合物は、LPA受容体に拮抗することにより、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、自律神経系異常による分泌障害、脳関連疾患、または慢性疾患などの予防および／または治療に有用であると考えられる。

【0 1 1 8】

泌尿器系疾患としては、例えば、前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患があり、これらに伴う症状として排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛などが知られている。同様の泌尿器症状は、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、多発性硬化症、シャイードレーガー（Shy-Drager）症、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病などの疾患に起因する症状（排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線

細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛など）としても認められる。また、これら以外の泌尿器疾患として、下部尿路の閉塞疾患、下部尿路の炎症性疾患（感染など）、多尿などが含まれ、これらの疾患または症状は該 LPA 受容体拮抗剤によって治癒され则认为られる。

【0119】

癌関連疾患としては、例えば、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髓腫、多発性骨髓腫、カポジ肉腫、白血病などが挙げられる。固形腫瘍の中には、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚腫、頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、骨肉腫、脾臓癌、尿路癌、甲状腺癌、脳腫瘍などが挙げられる。また、癌の浸潤転移も該 LPA 受容体拮抗剤によって抑制され则认为られる。

【0120】

増殖性疾患としては、例えば、異常な血管新生を伴う疾患（例えば、再狭窄、糖尿病性網膜症、血管新生性緑内障、後水晶体繊維増殖症、甲状腺過形成（バセドウ病を含む）、肺炎症、ネフローゼ症候群、及び骨粗しょう症）、動脈閉塞症、肺線維症などが挙げられる。

【0121】

炎症・免疫性疾患としては、例えば、乾癬、IgA 腎症、その他の炎症・免疫異常による腎炎、肝炎、肺炎症などが挙げられる。

自律神経系異常による分泌障害としては、例えば、シェーグレン（Sjogren）症候群などが挙げられる。

【0122】

脳関連疾患としては、例えば、脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害などが挙げられる。

慢性疾患としては、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎などが挙げられる。

【0123】

一般式（I）で示される本発明化合物、それらのプロドラッグまたはそれらの



非毒性塩は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、  
および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として  
投与してもよい。

【 0 1 2 4 】

一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に  
両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与す  
る形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与およ  
び時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示  
される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤  
を先に投与し、一般式 (I) で示される本発明化合物を後に投与してもかまわず  
、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【 0 1 2 5 】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定され  
ず、一般式 (I) で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完  
および／または増強する疾患であればよい。

【 0 1 2 6 】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の泌尿器疾患に対する予防およ  
び／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、他の  
泌尿器疾患治療剤、例えば、他の L P A 受容体拮抗剤、 $\alpha 1$  アンタゴニスト、抗  
コリン剤、 $5\alpha$  -リダクターゼ阻害剤、および／または抗アンドロゲン剤等が挙  
げられる。ただし、抗コリン剤は前立腺肥大を伴わない場合にのみ用いられる。  
主として前立腺肥大を伴わない場合の頻尿、尿失禁の治療に用いられる。

【 0 1 2 7 】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の癌疾患領域に対する予防およ  
び／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例え  
ば、他の癌疾患治療剤等が挙げられる。

## 【0128】

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の慢性喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、ステロイド剤、 $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

## 【0129】

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の前立腺肥大症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、抗アンドロゲン剤、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬、 $5\alpha$ -リダクターゼ阻害剤等が挙げられる。

## 【0130】

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の動脈硬化の進行によって起こる疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、HMG-C $\alpha$ A還元酵素阻害剤、フィブラート系製剤、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、EPA製剤、ニコチン酸製剤、MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害剤、PPARアゴニスト製剤、その他の抗高コレステロール薬が挙げられる。

## 【0131】

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物のリウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ剤（遅効性抗リウマチ剤）、ステロイド剤、免疫抑制剤、消炎酵素剤、軟骨保護剤、T細胞阻害剤、TNF $\alpha$ 阻害剤（抗TNF $\alpha$ 抗体等の蛋白質製剤を含む）、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、IL-6阻害剤（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）、インターフェロン $\gamma$ 作動薬、IL-1阻害剤、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ

阻害剤、メタロプロテイナーゼ等が挙げられる。

【0132】

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物のアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制剤、プロスタグランジン類、抗アレルギー剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、フォールスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、NF- $\kappa$ Bなどのデコイ製剤、カンナビノイド-2受容体刺激剤等が挙げられる。

【0133】

他のLPA受容体拮抗剤としては、メチル3-（{4-[4-（{[1-（2-クロロフェニル）エトキシ]カルボニル}アミノ）-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル）プロパノエート等が挙げられる。

【0134】

$\alpha$ 1アンタゴニストとしては、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、ウラピジル、塩酸タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プラゾシン、インドラミン、ナフトピジル、塩酸アルフゾシン、AIO-8507L等が挙げられる。

【0135】

抗コリン剤としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルペナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、UK-112166-04、KRP-197、ダリフェナシン、YM-905等が挙げられる。

【0136】

5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤としては、例えば、フィナステリド、GI-998745等が挙げられる。

抗アンドロゲン薬としては、例えば、オキシメンドロン、酢酸オサテロン、ピカルタミド等が挙げられる。

【0137】

他の癌疾患治療剤としては、例えば、アルキル化剤（塩酸ナイトロジェンマス

タード-N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、チオテパ、カルボコン、ブスルファン等)、ニトロソウレア誘導体(塩酸ニムスチン、ラニムスチン等)、代謝拮抗剤(メトトレキサート、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンボシド、フルオロウラシル、テガフル、ユーエフティ、カルモフル、ドキシフルリジン、シタラピン、エノシタピン等)、抗ガン性抗生物質(アクチノマイシンD、マイトマイシンC、塩酸ダウノルピシン、塩酸ドキソルピシン、塩酸アクリラルピシン、ネオカルチノスタチン、ピラルピシン、エピルピシン、イダルピシン、クロモマイシンA3、ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン等)、植物性アルカロイド(硫酸ブンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンデシン等)、ホルモン剤(リン酸エストラムスチンナトリウム、メピチオスタン、エピチオスタノール、クエン酸タモキシフェン、リン酸ジエチルスチルベストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン等)、免疫強化剤(レンチナン、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、ウベニメクス、インターフェロン等)、その他(L-アスパラギナーゼ、塩酸プロカルバジン、塩酸ミトキサントロン、シスプラチン、カルボプラチン等)が挙げられる。

## 【0138】

ステロイド剤としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酪酸デキサメタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酪酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

## 【0139】

内服薬、注射剤としては、酪酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロ

コルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

## 【0140】

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

## 【0141】

$\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

## 【0142】

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、ブランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-

284、ONO-4057等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

【0143】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ペポダスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

【0144】

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート（UK-112166）等が挙げられる。

【0145】

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト（商品名アイピーディ）等が挙げられる。

【0146】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

【0147】

PG受容体としては、PGE受容体(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)、TX受容体(TP)等が挙げられる。

【0148】

ホスホジエステラーゼ阻害剤としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリブラム、シロミラスト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シバムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

【0149】

エラスターゼ阻害剤としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763等が挙げられる。

【0150】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキソール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

【0151】

HMG-CoA還元酵素阻害剤としては、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンが挙げられる。

【0152】

フィブラート系製剤としては、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、シンフィブラート、ベザフィブラートが挙げられる。

【0153】

プロブコール製剤としては、プロブコールが挙げられる。

ニコチン酸製剤としては、ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセリトロールが挙げられる。

【0154】

その他の抗高コレステロール薬としては、コレスチラミン、ソイステロール、コレスチミドが挙げられる。

【0155】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキシプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0156】

疾患修飾性抗リウマチ剤（遅効性抗リウマチ剤）としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン等が挙げられる。

【0157】



軟骨保護剤としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

【0158】

プロスタグランジン合成酵素阻害剤としては、例えば、サラソスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

【0159】

一般式(I)で示される本発明化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

【0160】

また、一般式(I)で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0161】

一般式(I)で示される本発明化合物、または一般式(I)で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0162】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ngから100 mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ngから10 mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0163】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

## 【0164】

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

## 【0165】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

## 【0166】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

## 【0167】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していても

よい。

【0168】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

【0169】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0170】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロー

ス等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

## 【0171】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

## 【0172】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

## 【0173】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるも

の単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

## 【0174】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

## 【0175】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

## 【0176】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

## 【0177】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

## 【0178】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

## 【0179】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

## 【0180】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

## 【0181】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

## 【0182】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

## 【0183】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される舌下投与のための舌下剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

## 【0184】

一般式（I）で示される本発明化合物の局所投与としては、疾患の部位へ薬剤を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

## 【0185】

一般式（I）で示される本発明化合物の持続性製剤としては、疾患の部位で、薬剤を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤等）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤等）等が挙げられる。

## 【0186】

上記したマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

## 【0187】

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸-グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種

類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリ-L-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸-グリコール酸共重合体である。

## 【0188】

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000ないし約800,000のものが好ましく、より好ましくは約5,000ないし約200,000である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸-グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0から約50/50 (W/W) が好ましく、特に約90/10から50/50 (W/W) が好ましい。乳酸-グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約しい。さらに好ましくは約10,000から80,000である。乳酸-グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

## 【0189】

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

## 【0190】

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式 (I) で示される本発明化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約0.2ないし10,000倍 (重量比) の量で用いられ、好ましくは約1ないし1,000倍 (重量比)、さらに好ましくは約1ないし100倍 (重量比) の量で用いるのがよい。

## 【0191】

## 【実施例】



以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0192】

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

Massの測定は、ESI (Pos., 20V) で行なった。

## 【0193】

HPLCの測定は以下の条件で行なった。

使用したカラム：Xterra<sup>TM</sup> MS C<sub>18</sub> 5 $\mu$ m、4.6×50mm I.D.、

使用した流速：3 ml/min、

使用した溶媒 A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液：0.1%トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液。

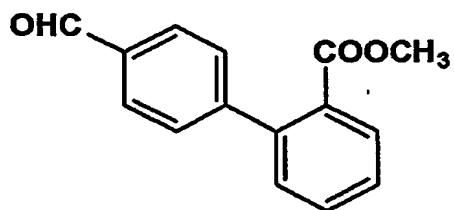
測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95/5に直線的に変えた。

## 【0194】

参考例 1

2－（4－ホルミルフェニル）安息香酸・メチルエステル

【化43】



4－ホルミルフェニルホウ酸（6.7 g）のジメチルホルムアミド（100 ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、2－ブromo安息香酸メチルエステル（6.5 g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]（1.0 g）、リン酸三カリウム（23 g）を加えた。反応混合物を75℃で5時間攪拌し

た。反応混合物をろ過し、濃縮した。残渣に1N塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物（4.1g）を得た。

TLC：Rf 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

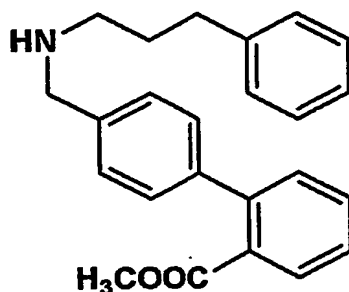
NMR (CDCl<sub>3</sub>)： $\delta$  10.07 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.63-7.34 (m, 5H), 3.66 (s, 3H)。

【0195】

## 参考例 2

2-（4-（3-フェニルプロピルアミノメチル）フェニル）安息香酸・メチルエステル

【化44】



参考例1で製造した化合物（1.2g）の酢酸（4ml）とジメチルホルムアミド（36ml）溶液に3-フェニルプロピルアミン（1g）、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（1.6g）を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（1.8g）を得た。

TLC：Rf 0.59（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）。

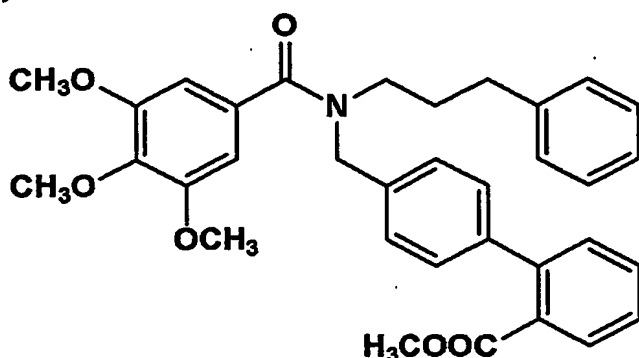
【0196】

## 実施例 1

2-（4-（N-（3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル）-N-（3

ーフェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸・メチルエステル

【化 4 5】



3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸 (3 6 8 m g) のジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に参考例 2 で製造した化合物 (4 1 6 m g)、1-エチルー 3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド・塩酸塩 (4 6 1 m g)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・水和物 (2 6 0 m g) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2 7 3 m g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.20-7.00 (m, 13H), 6.64 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 4.00-3.20 (m, 14H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H)。

【0 1 9 7】

#### 実施例 1 (1) ~ 1 (4)

参考例 1 で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物を、3-フェニルプロピルアミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、参考例 2 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

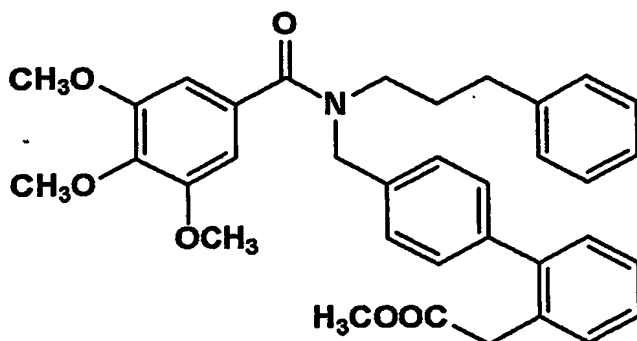
【0 1 9 8】

#### 実施例 1 (1)

(2-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸・メチルエス

テル

【化 4 6】



TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

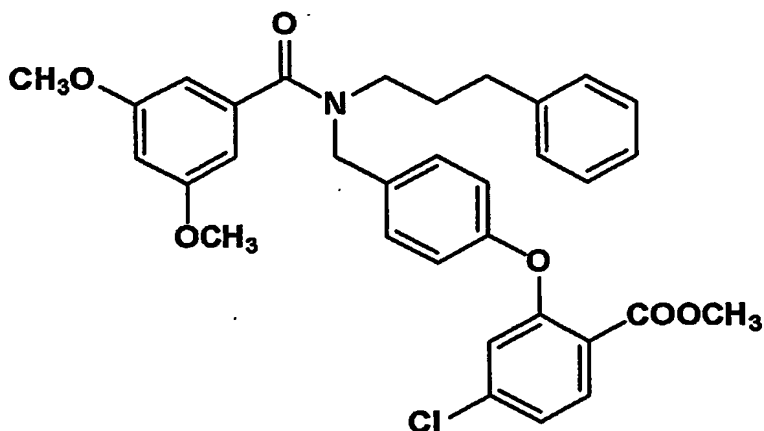
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-6.91 (m, 13H), 6.42 (s, 2H), 4.83-4.51 (m, 2H), 3.95-3.50 (m, 15H), 3.41-3.16 (m, 1H), 2.79-2.38 (m, 2H), 2.11-1.79 (m, 2H)。

【0199】

# 実施例 1 (2)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸・メチルエステル

【化 4 7】



TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-7.00 (m, 9H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60-6.40 (m, 3H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 9H)

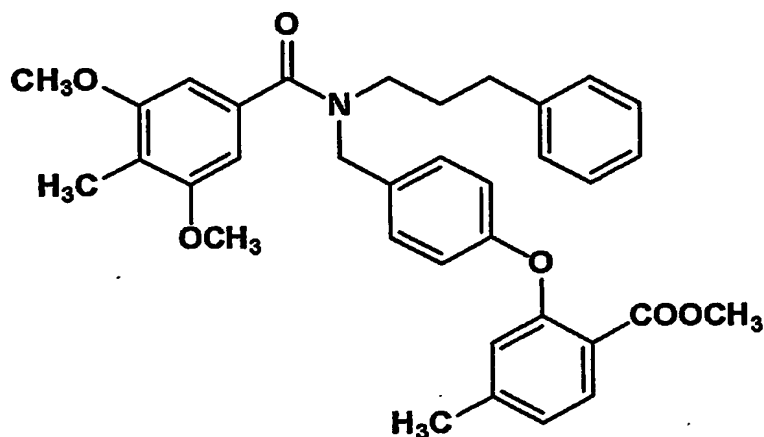
, 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

【 0 2 0 0 】

実施例 1 (3)

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) - 4 - メチル安息香酸・メチルエステル

【化 4 8】



TLC : R f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-6.87 (m, 10H), 6.78 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.78-4.59 (m, 2H), 3.89-3.63 (m, 9H), 3.52 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.77-2.35 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12-1.77 (m, 5H)。

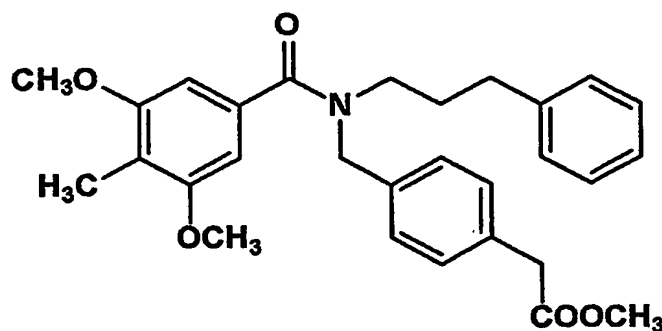
【 0 2 0 1 】

実施例 1 (4)

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸・メチルエステル

【 0 2 0 2 】

## 【化 49】



TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

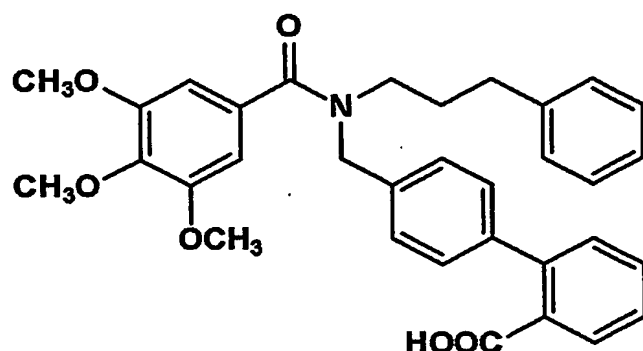
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-6.90 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.77-4.42 (m, 2H), 3.86-3.10 (m, 13H), 2.76-2.32 (m, 2H), 2.12-1.75 (m, 5H)。

## 【0203】

## 実施例 2

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

## 【化 50】



実施例 1 で製造した化合物 (270 mg) のメタノール (2 ml) とテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えた。反応混合物を 4 時間還流した。反応混合物に 1 N 塩酸および酢酸エチルを加え、抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (246 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.75-7.00 (m, 13H), 6.65 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H)

, 3.90-3.50 (m, 9H), 3.50-3.10 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【0204】

### 实施例 2 (1) ~ 2 (4)

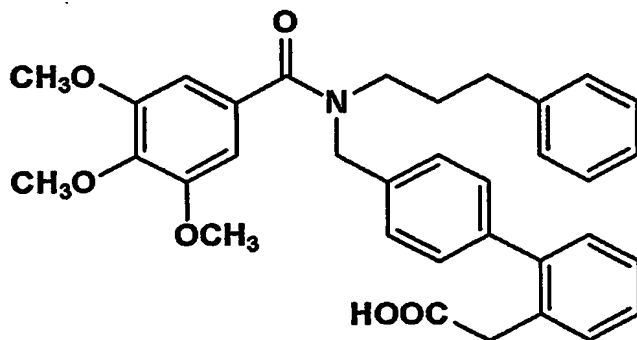
実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 (1) ~ 1 (4) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

【0205】

### 实施例 2 (1)

(2-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 5 1】



TLC : Rf 0.80 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 2) ;

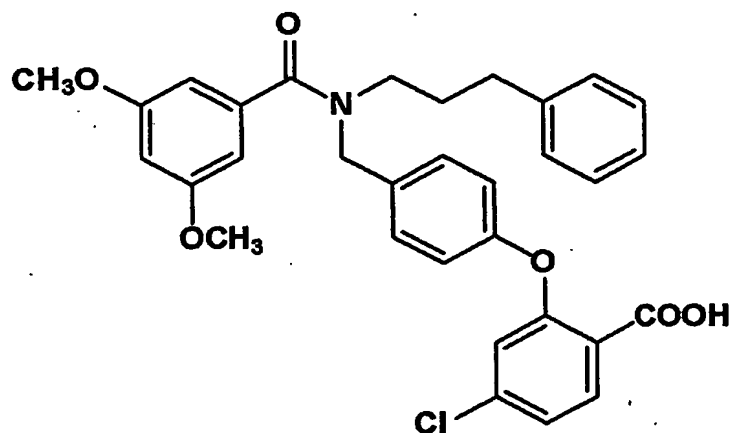
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.40-6.90 (m, 15H), 6.66 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.10 (m, 11H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【0206】

### 实施例 2 (2)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

【化 5 2】



TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=12:1) ;

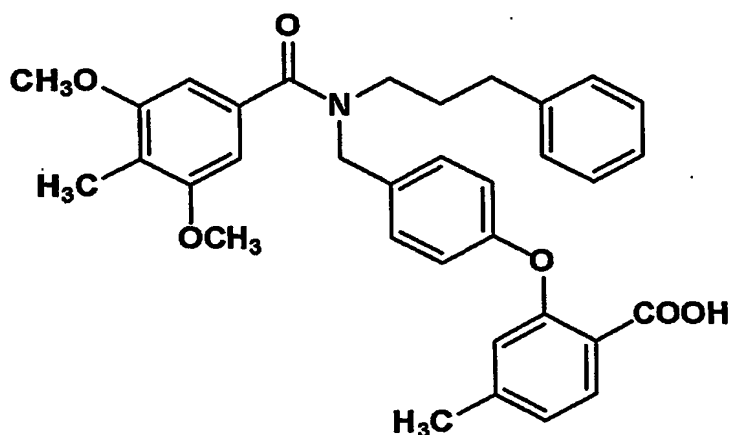
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 11H), 6.50-6.40 (m, 3H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【0207】

実施例 2 (3)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-メチル安息香酸

【化 5 3】



TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 10H), 6.66-6.



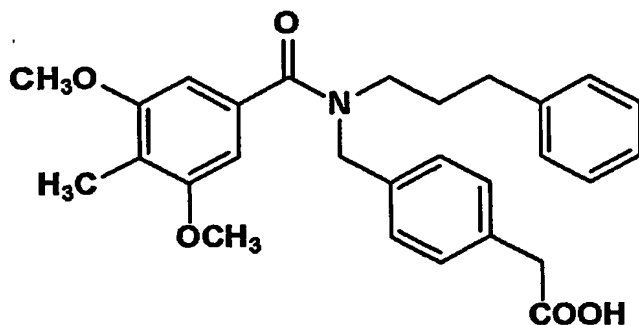
59 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.81-4.45 (m, 2H), 3.90-3.65 (m, 6H), 3.61-3.15 (m, 2H), 2.78-2.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18-1.79 (m, 5H)。

【0208】

実施例 2 (4)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化54】



TLC: R<sub>f</sub> 0.61 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-6.90 (m, 9H), 6.52 (s, 2H), 4.70, 4.50 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.63, 3.19 (s, 2H), 2.65, 2.41 (s, 2H), 2.13-1.78 (m, 5H)。

【0209】

実施例 3 (1) ~ 3 (58)

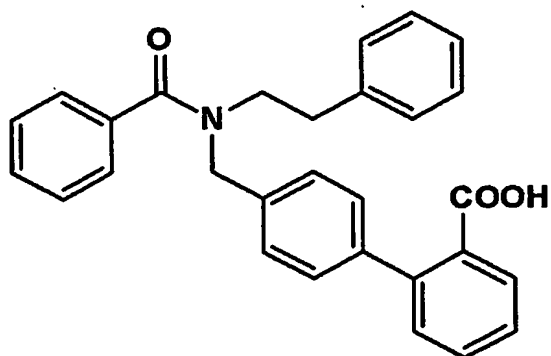
参考例 1 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物を、3-フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物を用いて、参考例 2 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

【0210】

実施例 3 (1)

2-(4-(N-フェニルカルボニル-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 5 5】



TLC: R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム:メタノール=14:1) ;

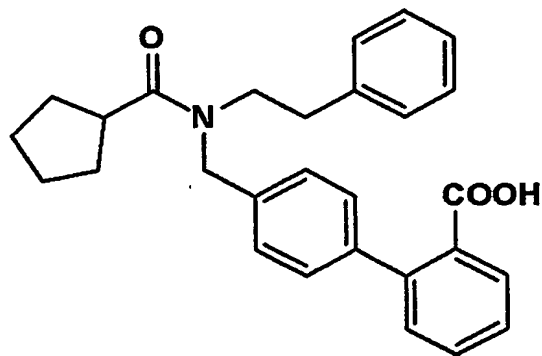
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.36-7.22 (m, 9H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。

【0 2 1 1】

実施例 3 (2)

2-(4-(N-シクロペンチルカルボニル-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 5 6】



TLC: R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム:メタノール=14:1) ;

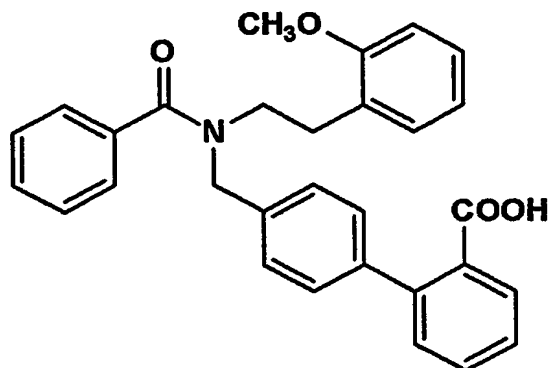
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.71 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.36-7.17 (m, 10H), 4.59 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80-1.50 (m, 8H)。

【0 2 1 2】

実施例 3 (3)

2-(4-(N-フェニルカルボニル-N-(2-(2-メトキシフェニル)エチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 57】



TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム:メタノール=9:1);

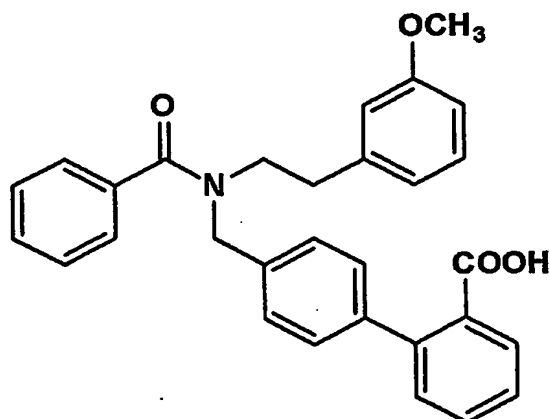
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.27 (m, 11H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

【0213】

実施例 3 (4)

2-(4-(N-フェニルカルボニル-N-(2-(3-メトキシフェニル)エチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 58】



TLC : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

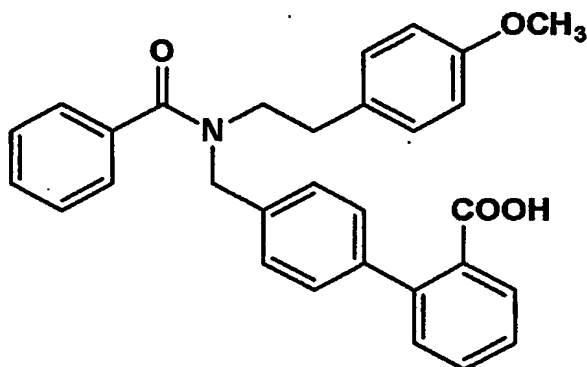
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.72 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45-7.28 (m, 11H), 7.15 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 2H), 4.63 (brs, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H)。

【 0 2 1 4 】

実施例 3 (5)

2 - ( 4 - ( N - フェニルカルボニル - N - ( 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【 化 5 9 】



TLC : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

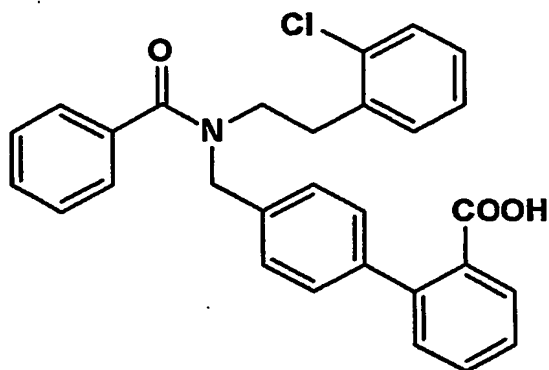
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.72 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.54 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 11H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H)。

【 0 2 1 5 】

実施例 3 (6)

2 - ( 4 - ( N - フェニルカルボニル - N - ( 2 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 60】



TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

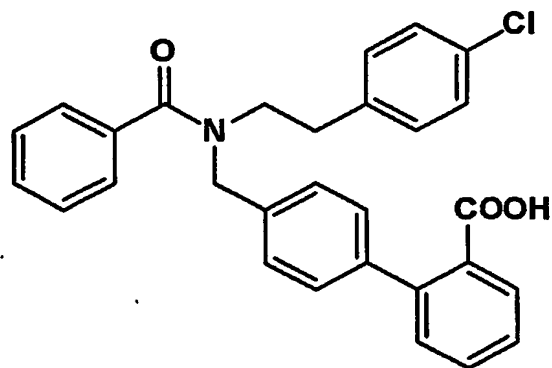
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.72 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.17 (m, 15H), 4.65 (brs, 2H), 3.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0216】

### 実施例 3 (7)

2-(4-(N-フェニルカルボニル-N-(2-(4-クロロフェニル)エチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 61】



TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

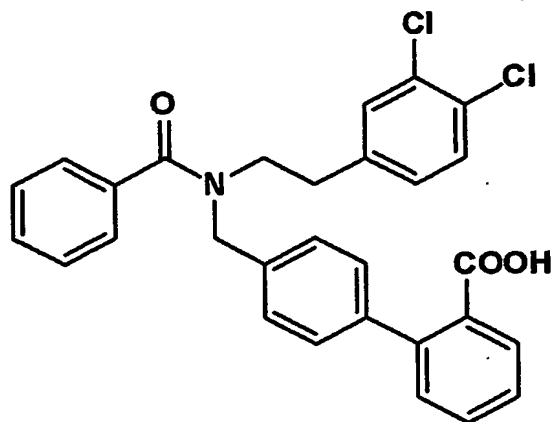
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 13H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 3.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0217】

実施例 3 (8)

2-(4-(N-フェニルカルボニル-N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 6 2】



TLC: R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム:メタノール=9:1);

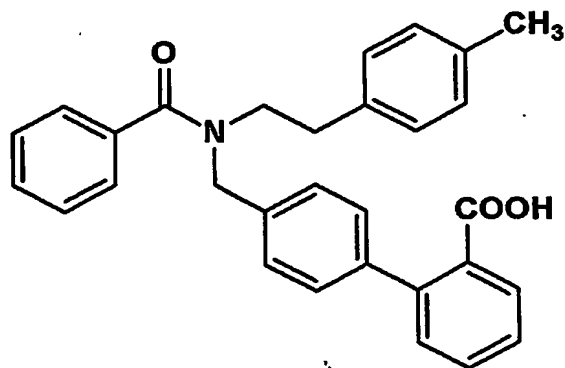
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.49-7.27 (m, 13H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.63 (brs, 2H), 3.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0218】

実施例 3 (9)

2-(4-(N-フェニルカルボニル-N-(2-(4-メチルフェニル)エチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 6 3】



TLC: R<sub>f</sub> 0.67 (クロロホルム:メタノール=9:1);

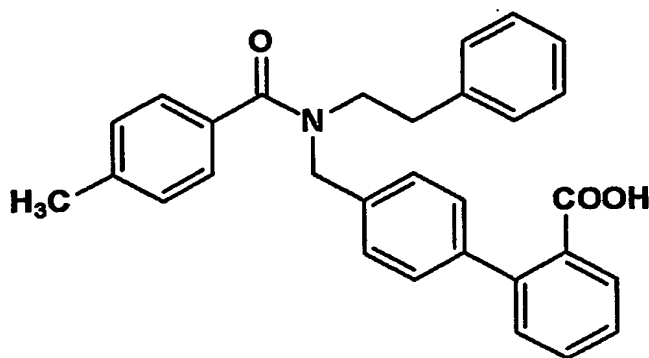
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.44-7.28 (m, 11H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

【 0 2 1 9 】

実施例 3 ( 1 0 )

2 - ( 4 - ( N - ( 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 2 - フェニルエチル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【 化 6 4 】



TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

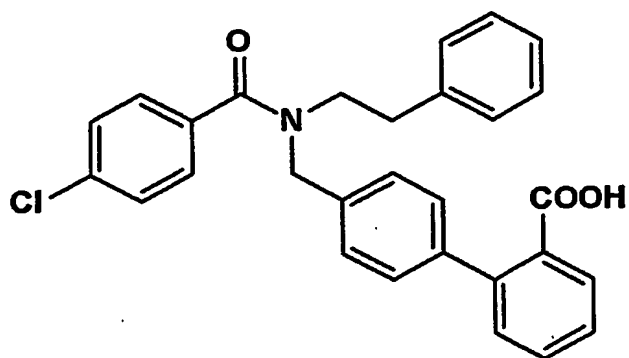
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.73-7.71 (m, 1H), 7.53 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.43 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 12H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 3.54 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

【 0 2 2 0 】

実施例 3 ( 1 1 )

2 - ( 4 - ( N - ( 4 - クロロフェニルカルボニル ) - N - ( 2 - フェニルエチル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 65】



TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

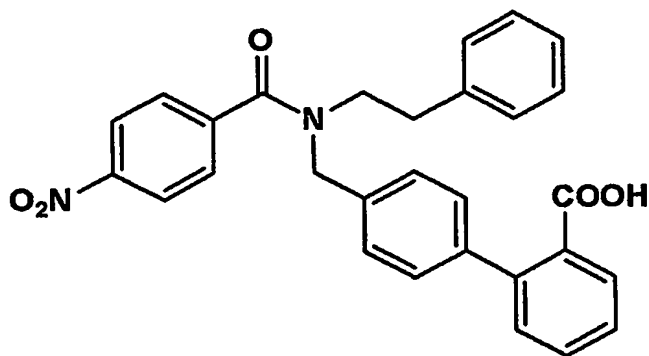
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.72 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.36-7.24 (m, 9H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 3.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0221】

実施例 3 (12)

2-(4-(N-(4-ニトロフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル)アミノ)フェニル)-3-フェニル安息香酸

【化 66】



TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 7H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 4.64 (brs, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.88 (



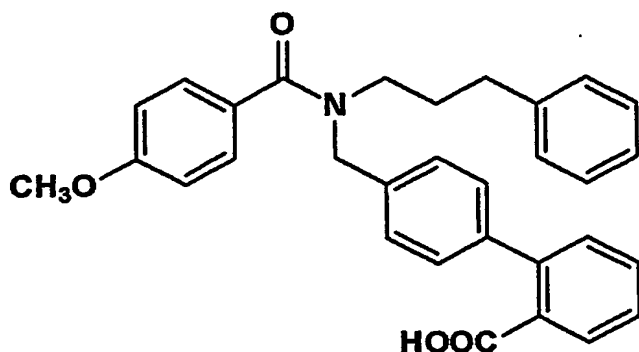
t, J = 7.5 Hz, 2H)。

【0222】

実施例 3 (13)

2-(4-(N-(4-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化67】



TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

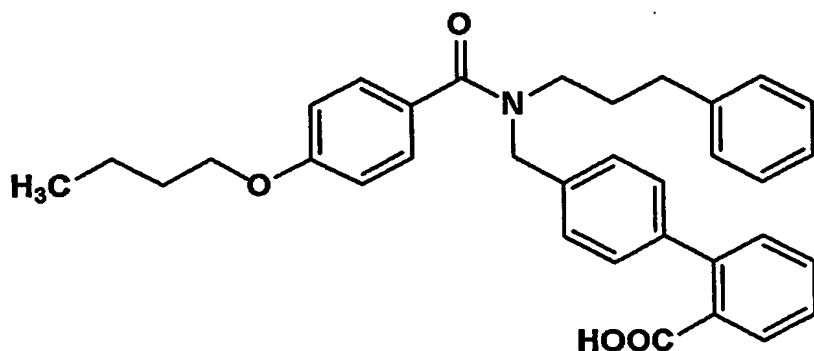
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.70 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.00 (m, 12H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H)。

【0223】

実施例 3 (14)

2-(4-(N-(4-ブトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化68】



TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

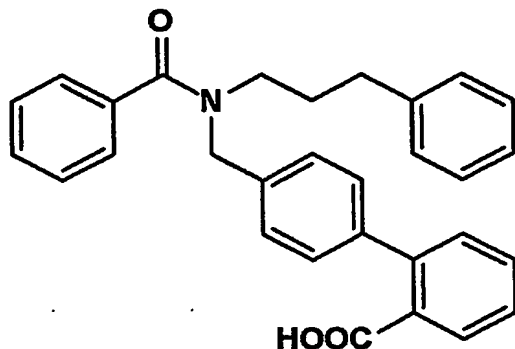
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.91 (dd,  $J = 1.2, 7.5$  Hz, 1H), 7.55 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.40 (dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.35-7.10 (m, 12H), 6.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.80-4.60 (m, 2H), 3.95 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

【 0 2 2 4 】

実施例 3 ( 1 5 )

2 - ( 4 - ( N - フェニルカルボニル - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【 化 6 9 】



TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

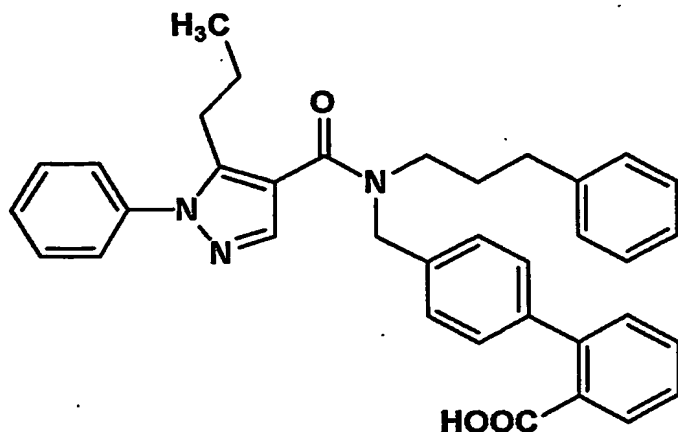
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.70 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.56 (dt,  $J = 1.2, 7.5$  Hz, 1H), 7.50-6.95 (m, 16H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.50-3.10 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【 0 2 2 5 】

実施例 3 ( 1 6 )

2 - ( 4 - ( N - ( 1 - フェニル - 5 - プロピルピラゾール - 4 - イルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 70】



TLC: R<sub>f</sub> 0.26 (ジクロロメタン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

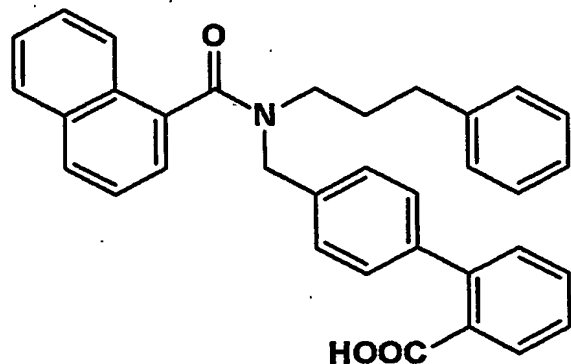
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.60 (s, 1H), 7.80-7.10 (m, 19H), 4.74 (s, 2H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.70 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0226】

実施例 3 (17)

2-(4-(N-(ナフタレン-1-イルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 71】



TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.85-12.60 (br, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.80-7.02 (m, 17H), 6.76-6.73 (m, 1H), 4.86 and 4.36-4.27 (m, 2H), 3.85-3.66 and 3.40-3.20 and 3.10-2.85 (br, 2H), 2.69-2.64 and 2.21-2.16 (m, 2H), 2.06-1

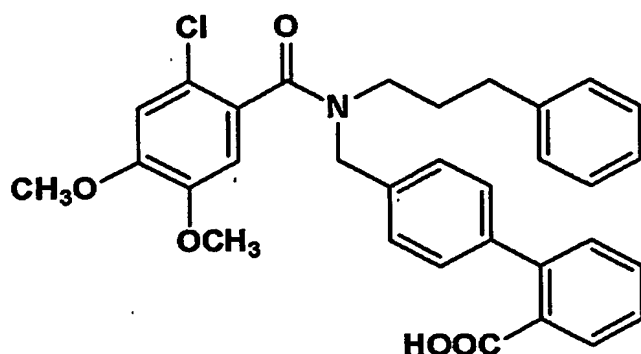
.96 and 1.77-1.61 (m, 2H)。

【0227】

実施例 3 (18)

2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化72】



TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=15:1) ;

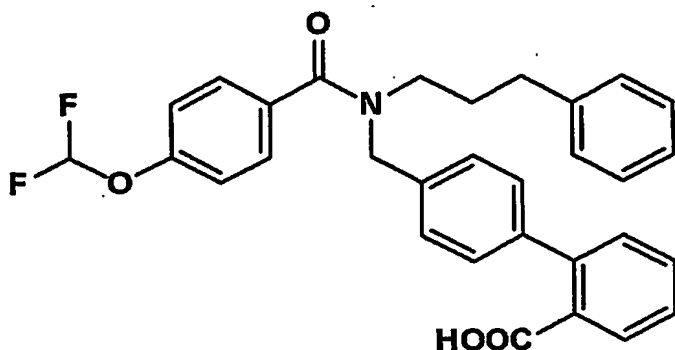
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.70 (brs, 1H), 7.75-6.85 (m, 15H), 5.05-4.30 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 6H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 2H)。

【0228】

実施例 3 (19)

2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化73】



TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン:酢酸エチル=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.72-7.00 (m, 18H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.50-3.00 (m

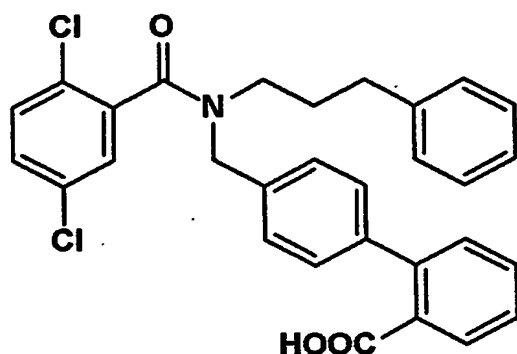
, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【0229】

実施例 3 (20)

2-(4-(N-(2,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化74】



TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

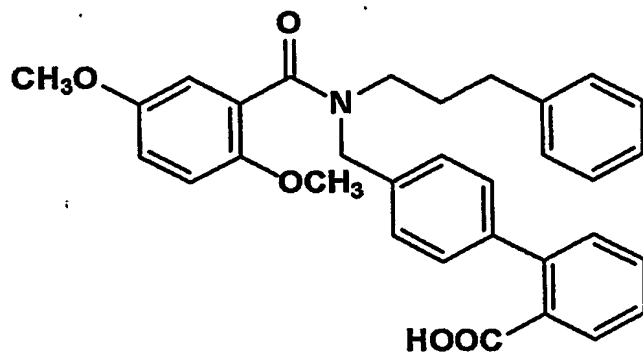
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.00-6.90 (m, 16H), 5.00-4.30 (m, 2H), 3.80-2.90 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 2H)。

【0230】

実施例 3 (21)

2-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化75】



TLC: R<sub>f</sub> 0.81 (ジクロロメタン:メタノール=5:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80-6.80 (m, 16H), 5.00-4.40 (m, 1H), 4.36-3.75 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 6H), 3.30-2.95 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.90-1.6

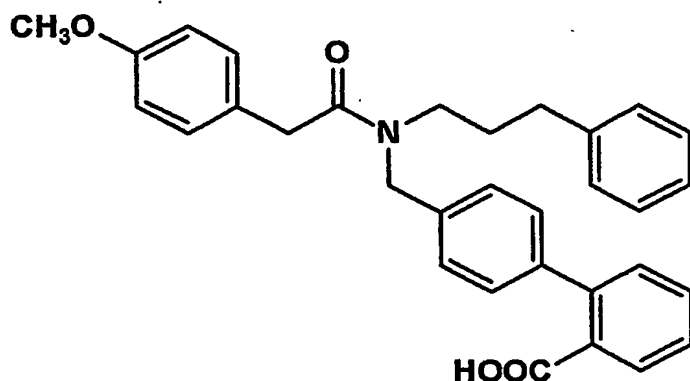
0 (m, 2H)。

【0231】

実施例 3 (22)

2-(4-(N-(4-メトキシフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化76】



TLC: R<sub>f</sub> 0.64 (ジクロロメタン:メタノール=5:1) ;

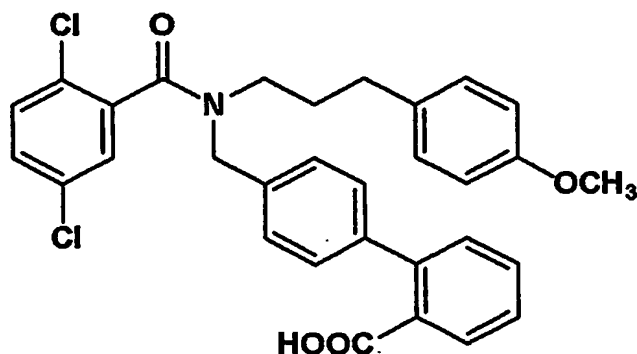
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80-6.80 (m, 17H), 4.65-4.50 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 5H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H)。

【0232】

実施例 3 (23)

2-(4-(N-(2,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化77】。



TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=15:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.80-7.10 (m, 12H), 6.85-6.65 (m, 3H), 5.00-4.30 (m

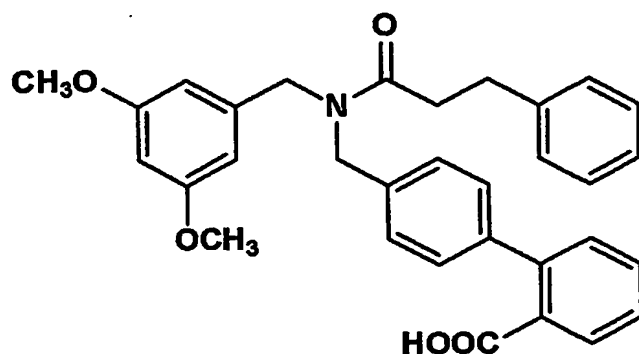
, 2H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.20-2.80 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 2H)。

【 0 2 3 3 】

実施例 3 ( 2 4 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルメチル ) - N - ( 2 - フェニルエチルカルボニル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【 化 7 8 】



TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

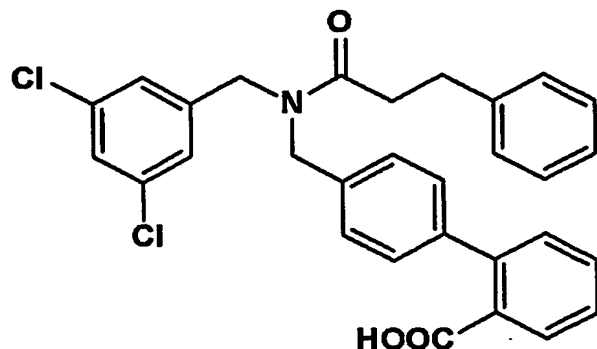
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.93 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.02 (m, 9H), 6.36 (s, 2H), 6.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.72 (m, 2H)。

【 0 2 3 4 】

実施例 3 ( 2 5 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルメチル ) - N - ( 2 - フェニルエチルカルボニル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【 化 7 9 】



TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

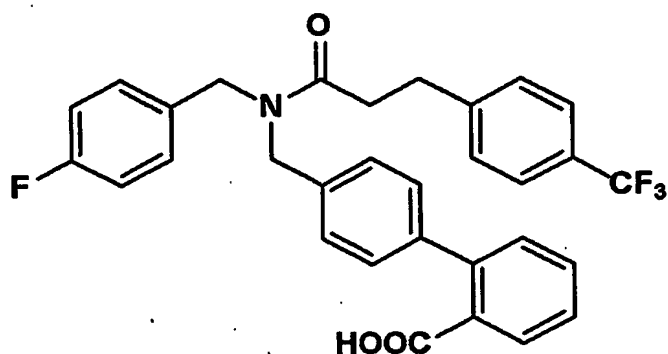
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45-6.90 (m, 14H), 4.62-4.25 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.80-2.56 (m, 2H)。

【0235】

実施例3 (26)

2-(4-(N-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルカルボニル)-N-(4-フルオロフェニルメチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化80】



TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.62-6.92 (m, 15H), 4.57 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (m, 2H)。

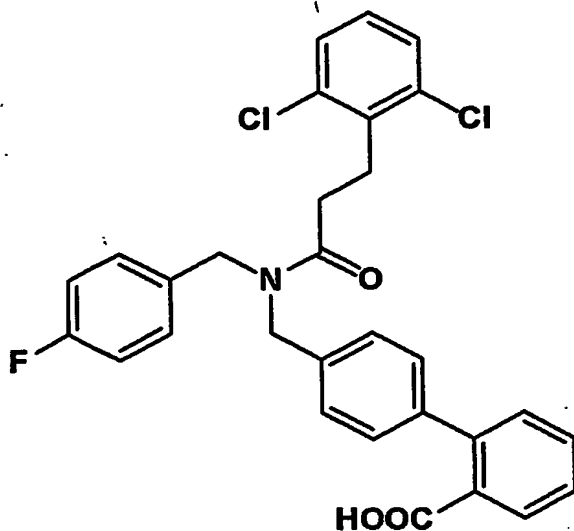
【0236】

実施例3 (27)

2-(4-(N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)エチルカルボニル)-N-(4-フルオロフェニルメチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸



【化 8 1】



TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

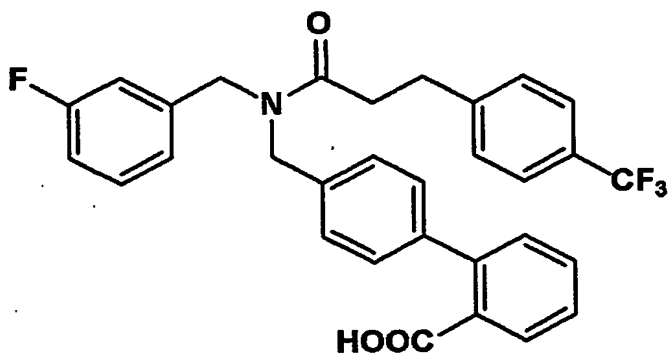
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.95 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 7.60-6.95 (m, 14H), 4.61 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.70 (m, 2H).

【 0 2 3 7】

実施例 3 ( 2 8 )

2 - ( 4 - ( N - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチルカルボニル ) - N - ( 3 - フルオロフェニルメチル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 8 2】



TLC : Rf 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

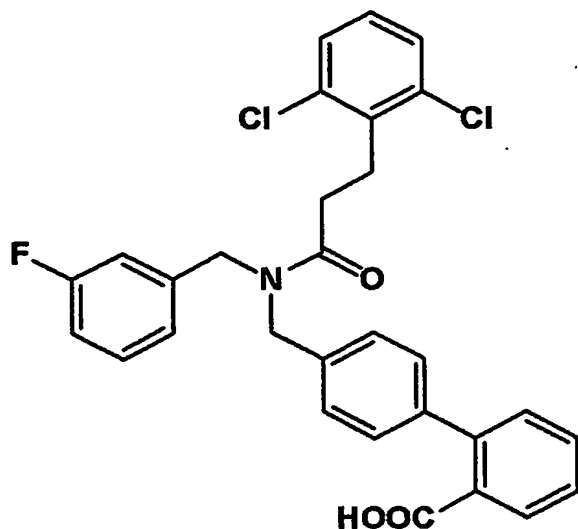
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.95 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.62-7.15 (m, 12H), 7.10-6.70 (m, 3H), 4.61 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H).

【 0 2 3 8】

実施例 3 (29)

2-(4-(N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)エチルカルボニル)-N-(3-フルオロフェニルメチル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 83】



TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

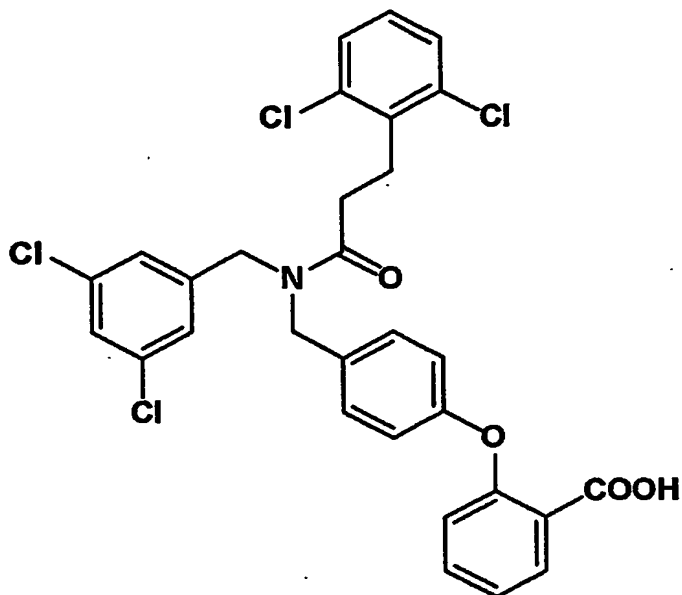
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.40-7.15 (m, 9H), 7.10-6.92 (m, 3H), 4.65 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 2H)。

【0239】

実施例 3 (30)

2-(4-(N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)エチルカルボニル)-N-(3,5-ジクロロフェニルメチル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 84】



TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

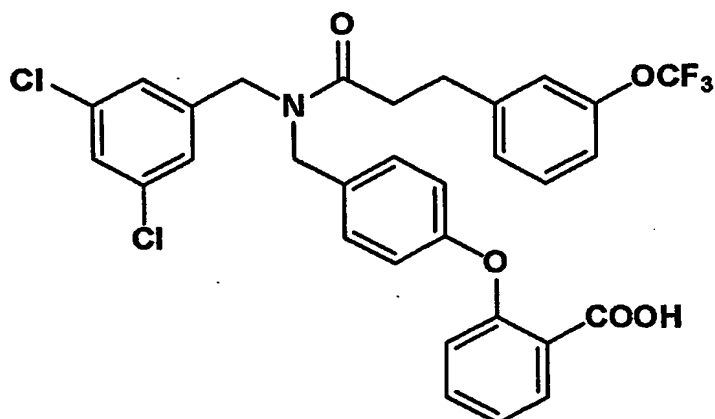
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59-6.83 (m, 13H), 4.63-4.55 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H)。

【0240】

実施例 3 (31)

2-(4-(N-(2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エチルカルボニル)-N-(3,5-ジクロロフェニルメチル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 85】



T L C : R f 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

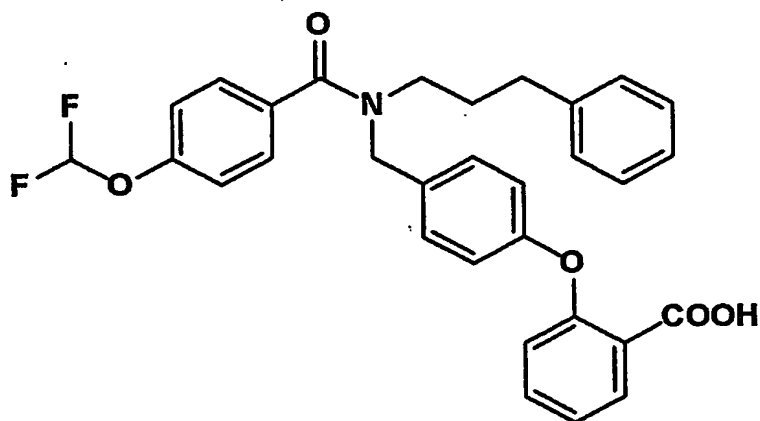
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29-7.06 (m, 8H), 6.92 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 4H), 2.95-2.65 (m, 4H)。

【 0 2 4 1 】

実施例 3 ( 3 2 )

2 - ( 4 - ( N - ( 4 - ジフルオロメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 安息香酸

【 化 8 6 】



T L C : R f 0.68 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

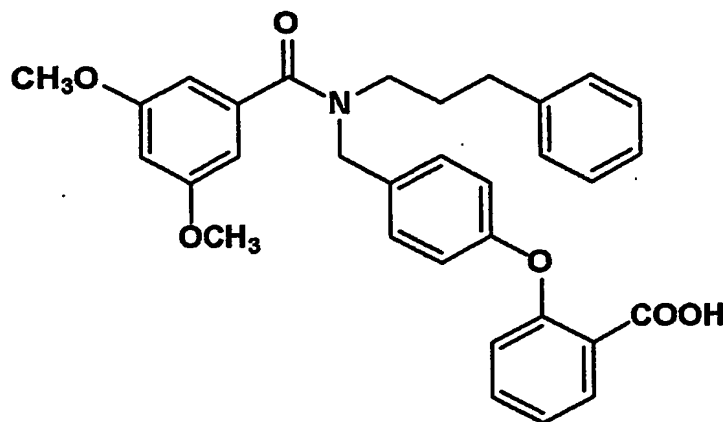
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.00-6.80 (m, 18H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.50-3.00 (m, 2H), 2.70-2.20 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 2H)。

【 0 2 4 2 】

実施例 3 ( 3 3 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 安息香酸

【化 87】



TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

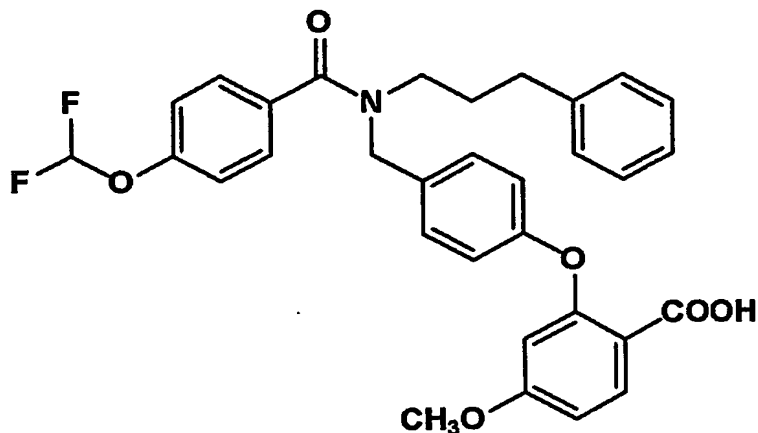
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.85-6.40 (m, 16H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H)。

【0243】

実施例 3 (34)

2-(4-(N-(4-(3-(4-ジフルオロメトキシフェニル)カルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-メトキシ安息香酸

【化 88】



TLC: Rf 0.65 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

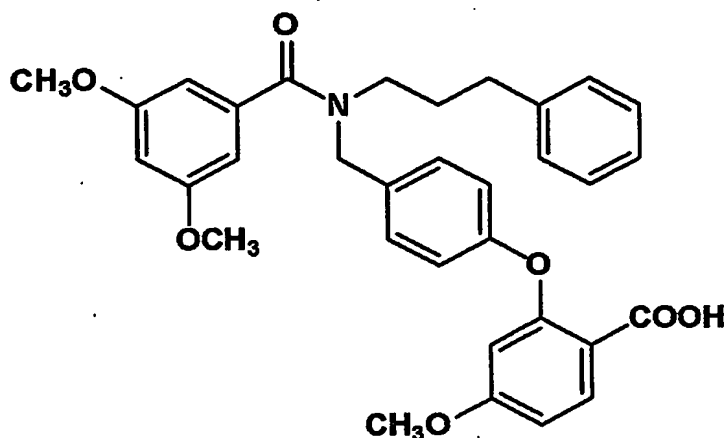
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.90-6.45 (m, 17H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H)。

【0244】

実施例 3 (35)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-メトキシ安息香酸

【化 89】



TLC: Rf 0.73 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

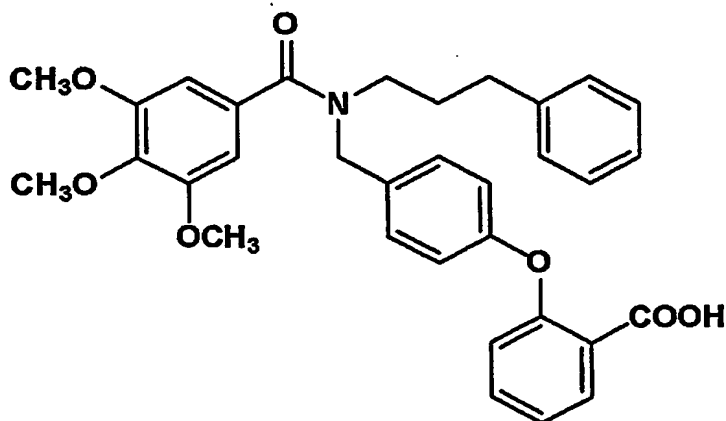
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.90-6.45 (m, 15H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H)。

【0245】

実施例 3 (36)

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 90】



TLC: Rf 0.63 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

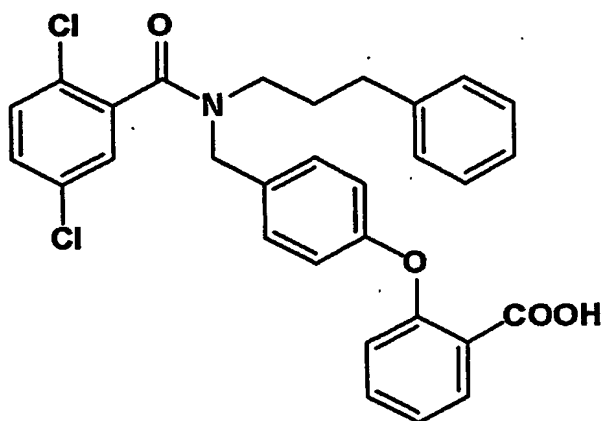
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.83 (dd,  $J = 1.5, 7.8$  Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.40-6.90 (m, 9H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【 0 2 4 6 】

実施例 3 ( 3 7 )

2 - ( 4 - ( N - ( 2, 5 - ジクロロフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 安息香酸

【 化 9 1 】



TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

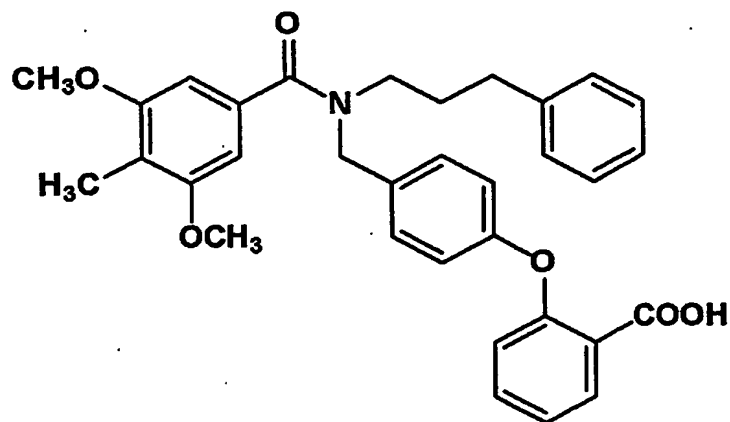
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.90-6.80 (m, 16H), 4.90-4.20 (m, 2H), 3.80-2.80 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 2H)。

【 0 2 4 7 】

実施例 3 ( 3 8 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 安息香酸

【化92】



TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

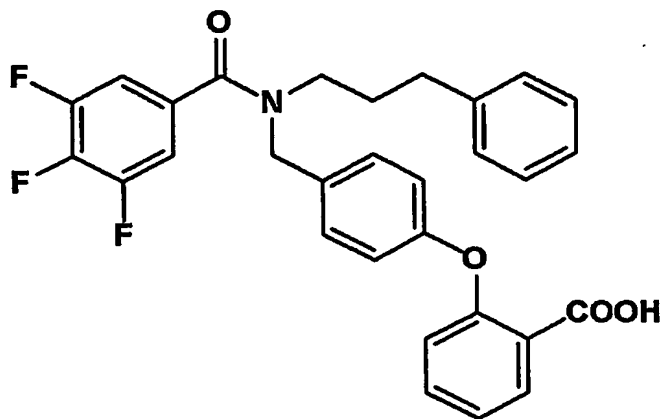
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.8, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.43-6.91 (m, 10H), 6.89-6.77 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.86-3.13 (m, 8H), 2.77-2.31 (m, 2H), 2.16-1.78 (m, 5H).

【0248】

### 実施例3 (39)

2-(4-(N-(3,4,5-トリフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化93】



TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.1, 7



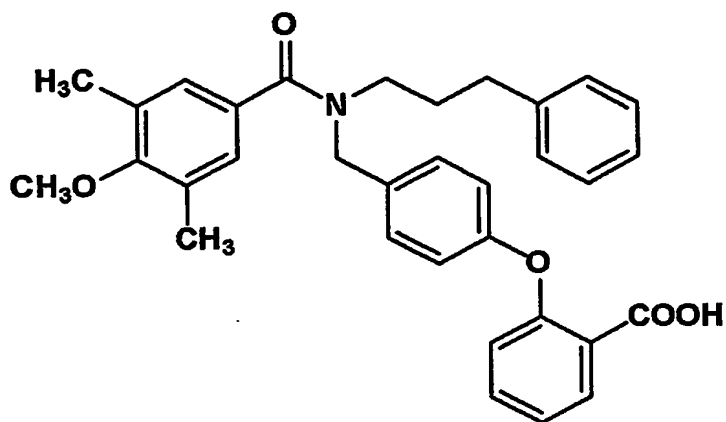
.2, 1.8 Hz, 1H), 7.38-6.84 (m, 13H), 4.79-4.31 (m, 2H), 3.58-3.03 (m, 2H), 2.79-2.37 (m, 2H), 2.05-1.76 (m, 2H)。

【0249】

実施例 3 (40)

2-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化94】



TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

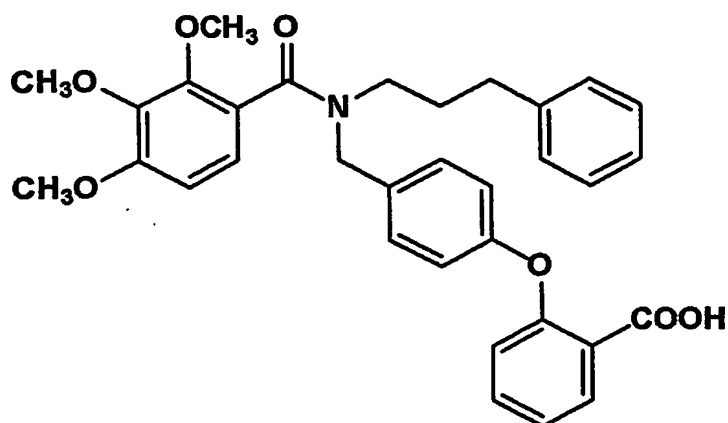
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.1, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 12H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.79-4.38 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.12 (m, 2H), 2.76-2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.06-1.78 (m, 2H)。

【0250】

実施例 3 (41)

2-(4-(N-(2,3,4-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 9 5】



TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

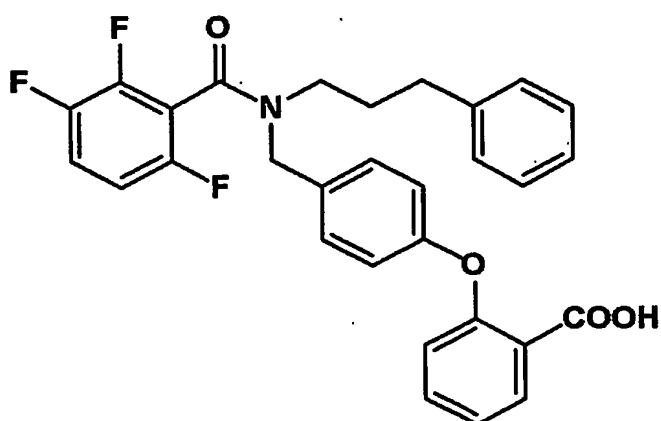
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26-8.18 (m, 1H), 7.53-6.64 (m, 14H), 5.35-4.21 (m, 2H), 3.97-3.81 (m, 9H), 3.30-2.96 (m, 2H), 2.74-2.35 (m, 2H), 2.02-1.65 (m, 2H)。

【0251】

### 実施例 3 (42)

2-(4-(N-(2,3,6-トリフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 9 6】



TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24-8.16 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.37-6.79 (m, 13H), 4.88-4.38 (m, 2H), 3.60-3.04 (m, 2H), 2.78-2.39 (m, 2H), 2.03-1.75

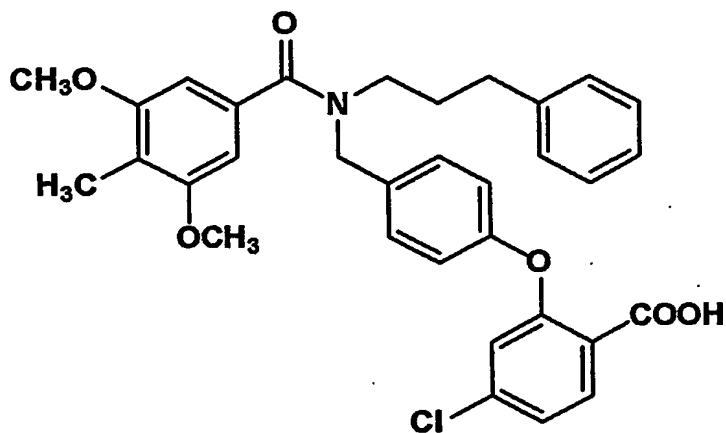
(m, 2H)。

【0252】

実施例3 (43)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

【化97】



TLC: R<sub>f</sub> 0.70 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

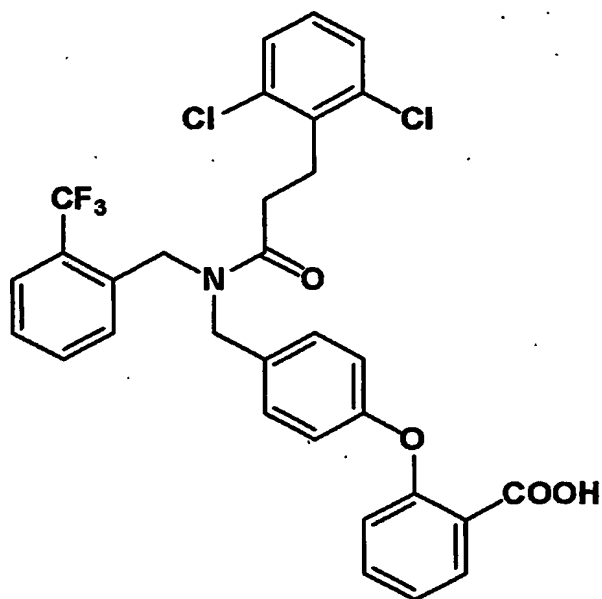
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50-6.70 (m, 11H), 6.54 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 5H)。

【0253】

実施例3 (44)

2-(4-(N-(2-(2,6-ジクロロフェニル)エチルカルボニル)-N-(2-トリフルオロメチルフェニルメチル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 98】



TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

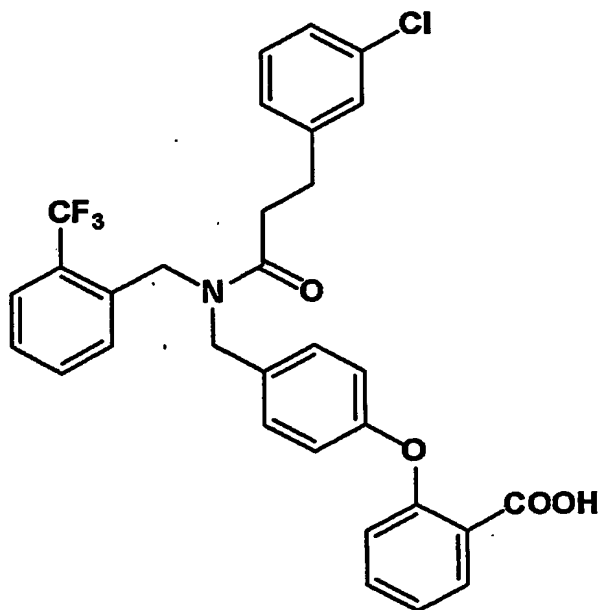
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.14 (m, 11H), 6.96-6.83 (m, 3H), 4.75-4.67 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.80-2.45 (m, 2H)。

【0254】

### 実施例 3 (45)

2-(4-(N-(2-(3-クロロフェニル)エチルカルボニル)-N-(2-トリフルオロメチルフェニルメチル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 99】



TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

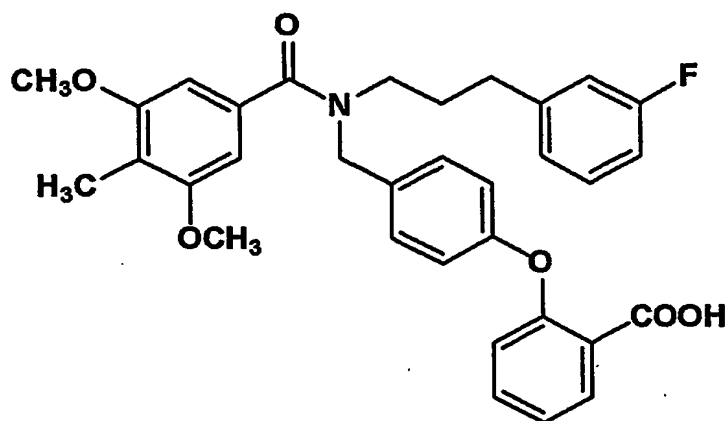
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.85-7.10 (m, 13H), 6.98-6.80 (m, 3H), 4.70-4.45 (m, 4H), 2.98-2.60 (m, 4H)。

【0255】

実施例 3 (46)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 100】



TLC : Rf 0.46 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

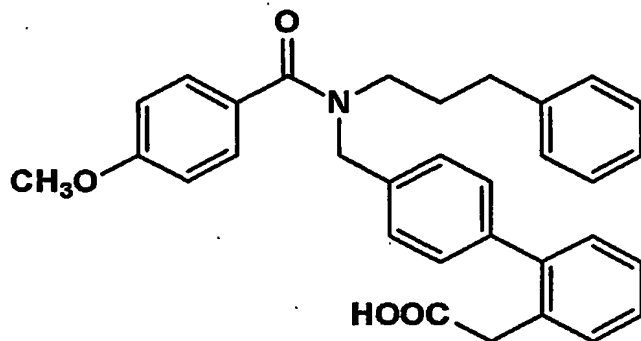
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.82 (brs, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.38-6.92 (m, 8H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 4.75-4.38 (m, 2H), 3.80-3.58 (m, 6H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.68-2.30 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.96-1.70 (m, 2H)。

【0256】

実施例 3 (47)

(2-(4-(N-(4-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化101】



TLC : Rf 0.56 (ジクロロメタン : メタノール = 15 : 1) ;

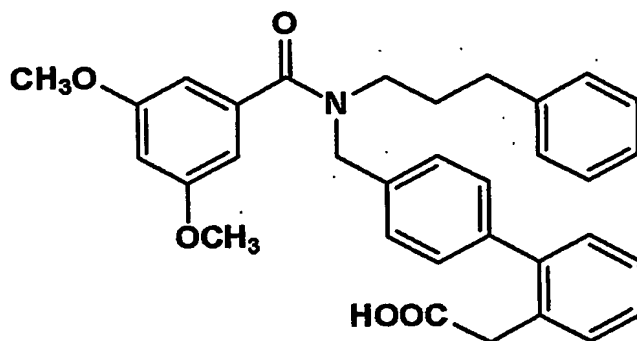
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.45-6.90 (m, 15H), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【0257】

実施例 3 (48)

(2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化102】



TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン:メタノール=15:1) ;

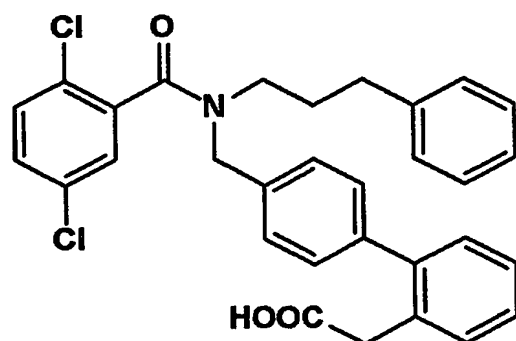
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.40-6.90 (m, 14H), 6.60-6.50 (m, 2H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 4H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H).

【0258】

実施例3 (49)

(2-(4-(N-(2,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化103】



TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

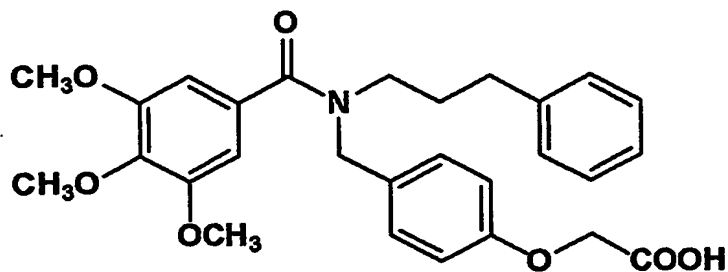
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.60-6.80 (m, 16H), 5.00-4.30 (m, 2H), 3.80-3.40 (m, 2H), 3.30-2.80 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 2H).

【0259】

実施例3 (50)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化104】



TLC: Rf 0.24 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

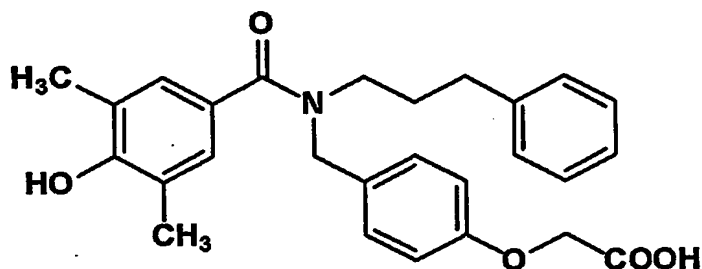
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.90 (m, 7H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 4H), 3.95-3.60 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.75-2.35 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

【0260】

実施例3 (51)

(4-(N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化105】



TLC: Rf 0.18 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-6.90 (m, 7H), 6.98 (s, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70-4.40 (m, 4H), 3.50-3.10 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.00-1.75 (m, 2H)。

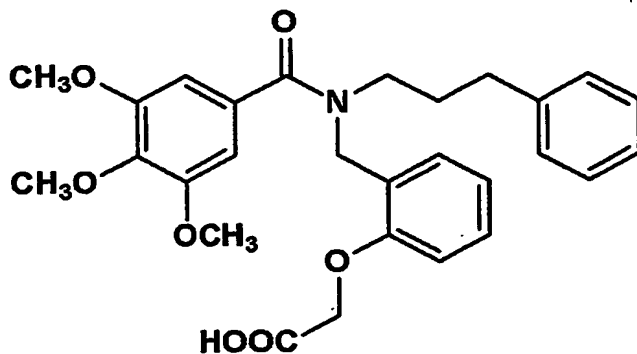
【0261】

実施例3 (52)

(2-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸



【化106】



TLC: R<sub>f</sub> 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

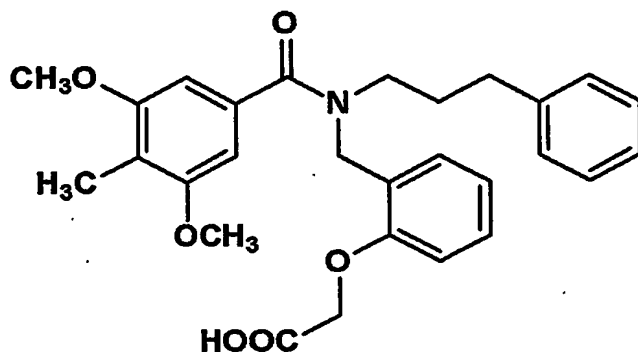
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 11H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.95-3.10 (m, 11H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

【0262】

実施例3 (53)

(2-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化107】



TLC: R<sub>f</sub> 0.62 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

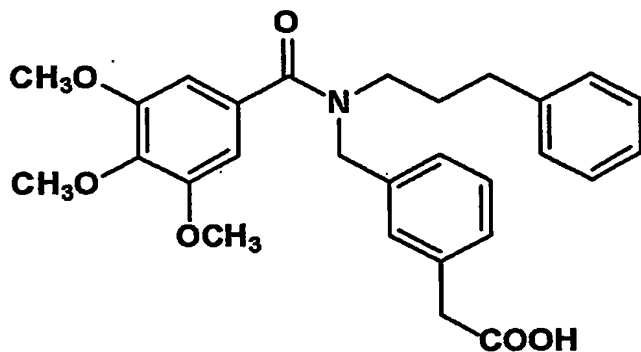
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 11H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.80-3.10 (m, 8H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 5H)。

【0263】

実施例3 (54)

(3-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化108】



TLC: R<sub>f</sub> 0.48 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

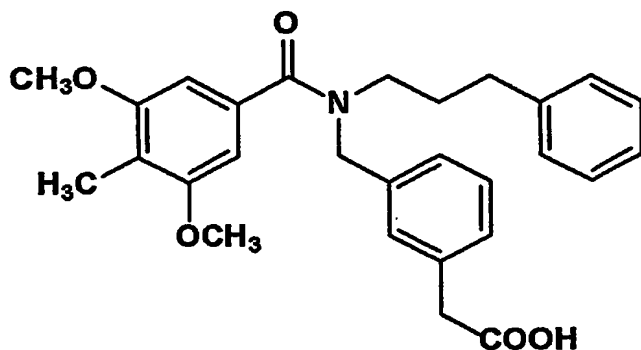
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-6.90 (m, 9H), 6.59, 6.51 (s, 2H), 4.81-4.43 (m, 2H), 3.83-3.10 (m, 13H), 2.79-2.32 (m, 2H), 2.12-1.78 (m, 2H)。

【0264】

実施例3 (55)

(3-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化109】



TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

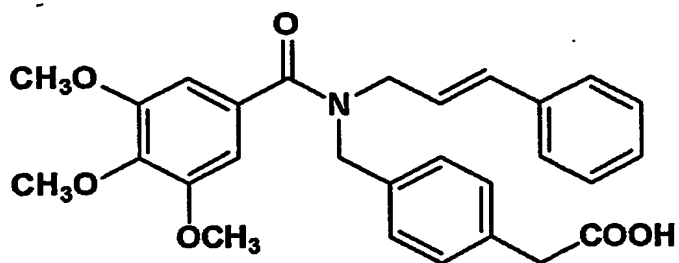
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.90 (m, 9H), 6.53, 6.46 (s, 2H), 4.78-4.43 (m, 2H), 3.88-3.11 (m, 10H), 2.74-2.33 (m, 2H), 2.14-1.73 (m, 5H)。

【0265】

実施例3 (56)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-2-プロペニル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化 110】



TLC: Rf 0.29 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

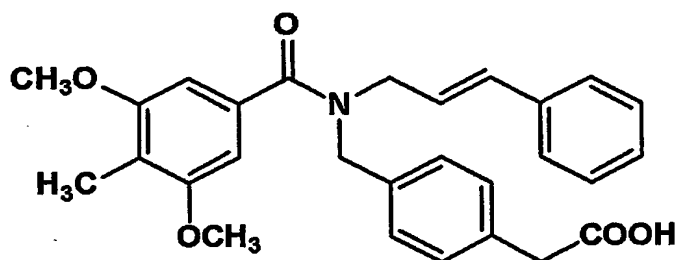
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.26 (s, 1H), 7.48-7.18 (m, 9H), 6.82-6.65 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.72-4.40 (m, 2H), 4.25-3.80 (m, 2H), 3.82-3.50 (m, 9H), 3.55 (s, 2H)。

【0266】

### 実施例 3 (57)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-2-プロペニル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化 111】



TLC: Rf 0.32 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

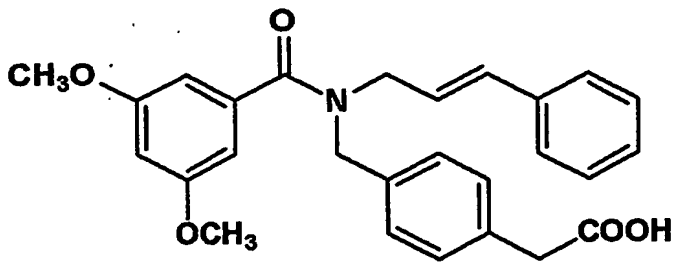
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.26 (s, 1H), 7.50-7.18 (m, 9H), 6.80-6.44 (m, 3H), 6.31 (m, 1H), 4.75-4.40 (m, 2H), 4.25-3.84 (m, 2H), 3.82-3.50 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 1.98 (s, 3H)。

【0267】

### 実施例 3 (58)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-2-プロペニル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

**【化 1 1 2】**



TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

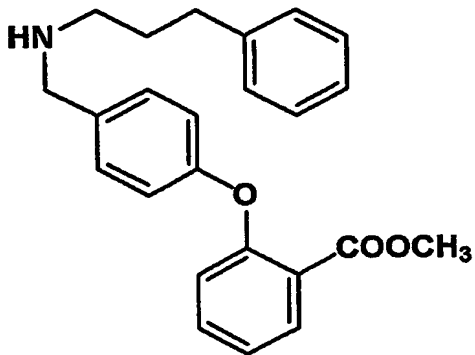
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.27 (s, 1H), 7.46-7.12 (m, 9H), 6.65-6.38 (m, 4H), 6.27 (m, 1H), 4.72-4.40 (m, 2H), 4.20-3.82 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 6H), 3.55 (s, 2H).

**【 0 2 6 8 】**

### 参考例 3

2-(4-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ安息香酸・メチルエステル

【化 1 1 3】



参考例 1 で製造した化合物の代わりに 2- (4-ホルミルフェニルオキシ)安息香酸を用いて、参考例 3 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

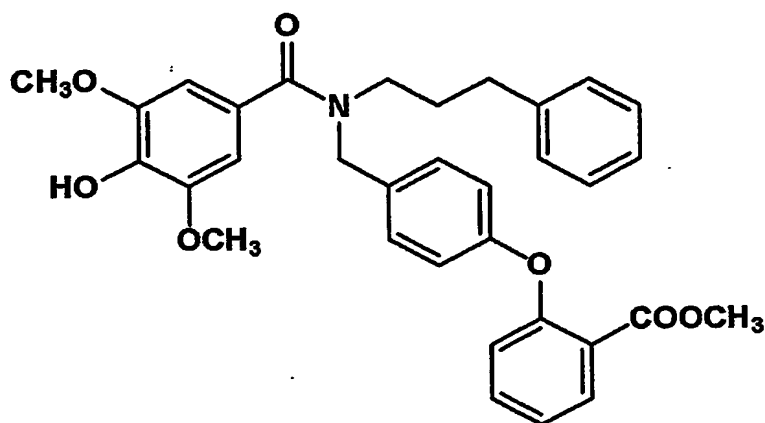
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95–7.90 (m, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 7.30–7.15 (m, 8H), 7.00–6.90 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.70–2.60 (m, 4H), 1.90–1.80 (m, 2H).

【0269】

実施例 4

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸・メチルエステル

【化114】



3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸 (77 mg) のジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に、参考例 3 で製造した化合物 (50 mg)、ポリマーサポートカルボジイミド (420 mg、カタログ番号: 800371、アルゴノートテクノロジー株式会社)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・水和物 (60 mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物にポリマーサポートトリスアミン (340 mg、カタログ番号: 800230、アルゴノートテクノロジー株式会社) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をアルミナ ( $Al_2O_3$ ) カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 19:1) によって精製し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (44 mg) を得た。

TLC:  $R_f$  0.13 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1)。

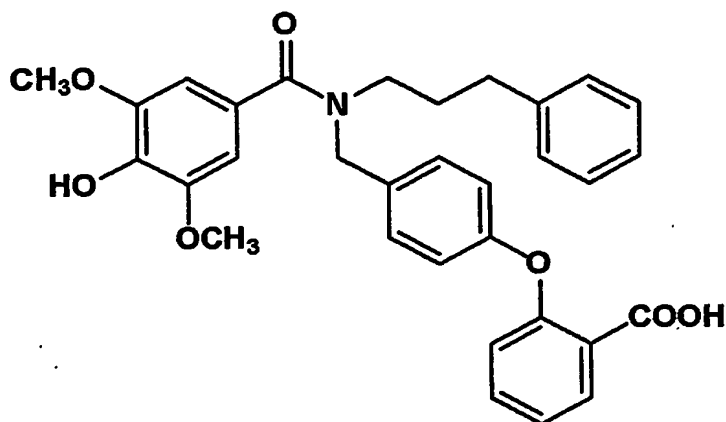
【0270】

実施例 5

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸・メチルエステル

—N—(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化115】



実施例1で製造した化合物の代わりに実施例4で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.95-3.70 (m, 6H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

【0271】

#### 実施例5 (1) ~ 5 (141)

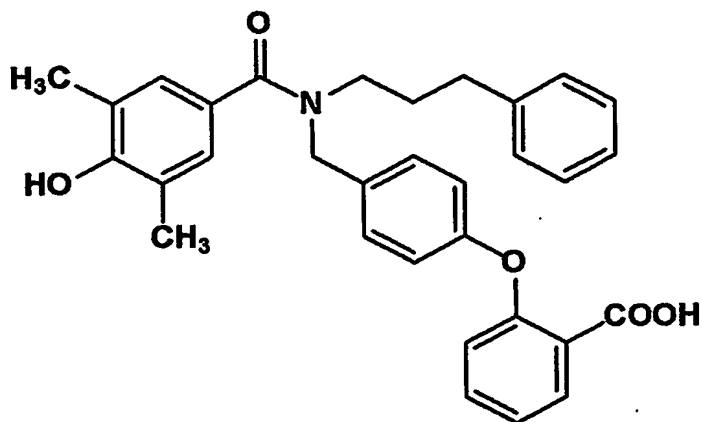
参考例1で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物を、3-フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物を用いて、参考例3→実施例4→実施例5と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

【0272】

#### 実施例5 (1)

2-(4-(N-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 1 1 6】



TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

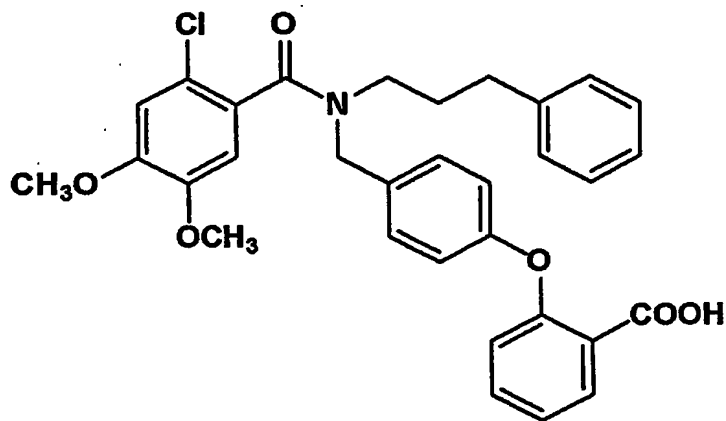
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.25-6.80 (m, 15H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 6H), 2.00-1.80 (m, 2H).

【0273】

実施例 5 (2)

2-(4-(N-(2-(2-クロロ-4,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 1 1 7】



TLC: Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

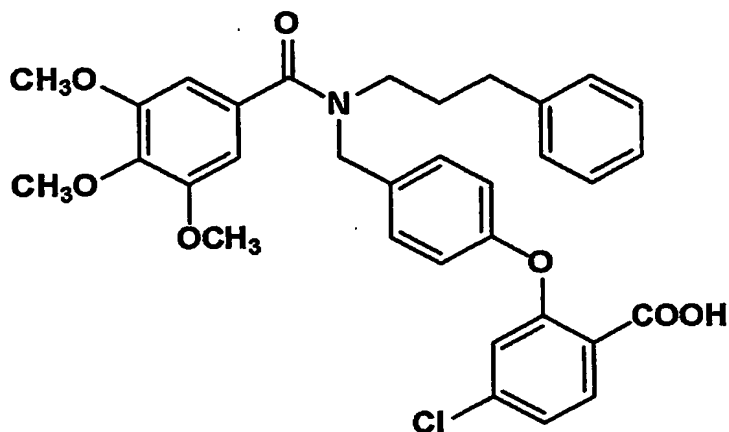
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30-6.70 (m, 15H), 5.30-4.30 (m, 2H), 4.00-3.75 (m, 6H), 3.60-3.00 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H).

【0274】

実施例 5 (3)

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

【化 118】



TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=12:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-6.70 (m, 11H), 6.61 (s, 2H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 9H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

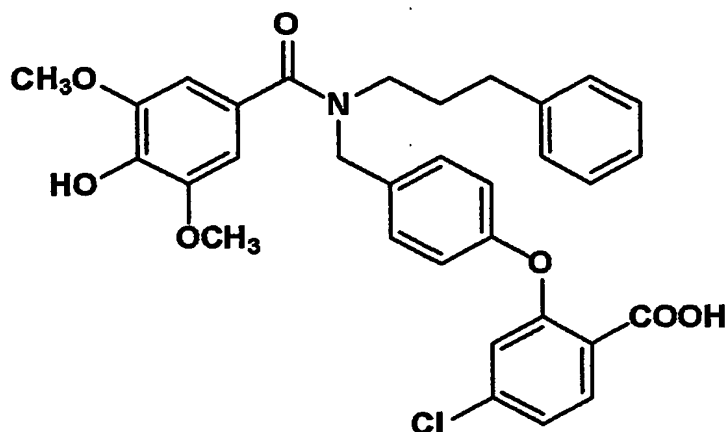
【0275】

実施例 5 (4)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸



【化 119】



TLC: Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

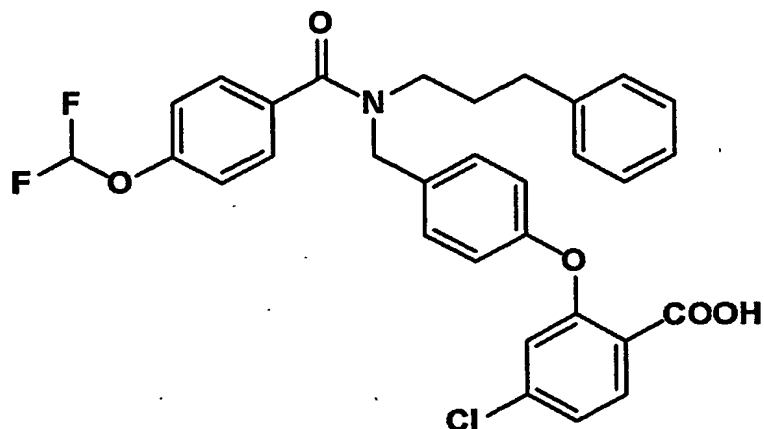
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-6.60 (m, 13H), 5.65 (s, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 6H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H).

【0276】

実施例 5 (5)

2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

【化 120】



TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

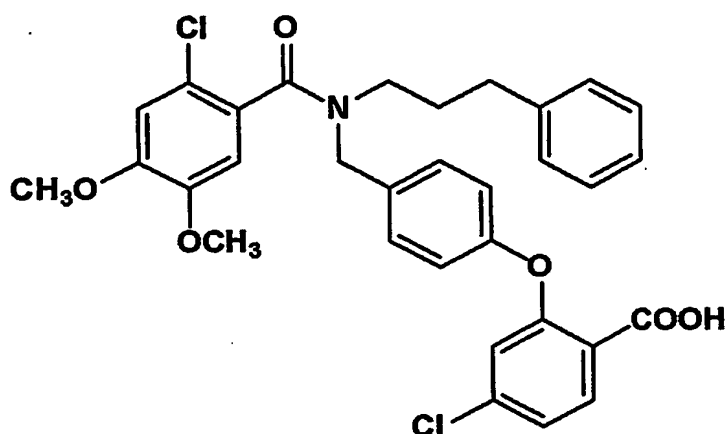
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-6.50 (m, 16H), 4.80-4.40 (m, 2H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H).

【0277】

実施例 5 (6)

2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

【化121】



TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

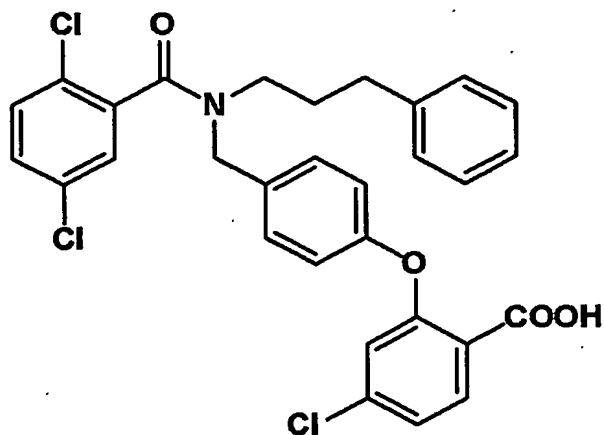
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15-8.10 (m, 1H), 7.50-6.70 (m, 13H), 5.30-4.30 (m, 2H), 4.00-3.75 (m, 6H), 3.20-2.60 (m, 2H), 2.50-1.90 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 2H)。

【0278】

実施例 5 (7)

2-(4-(N-(2,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

【化 1 2 2】



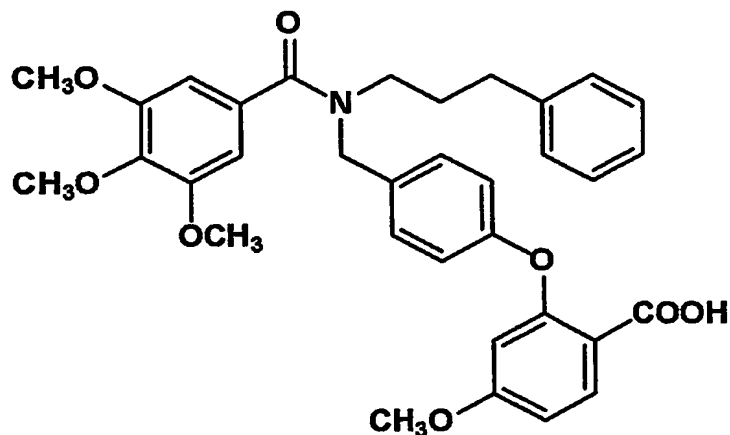
TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15-8.10 (m, 1H), 7.40-6.80 (m, 14H), 5.20-4.30 (m, 2H), 3.95-3.00 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 2H).

【0 2 7 9】

実施例 5 (8)

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-メトキシ安息香酸

【化 1 2 3】



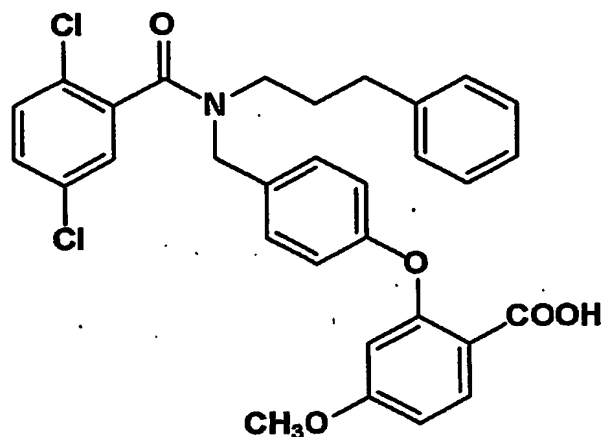
TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40-6.60 (m, 13H), 4.80-4.50 (m, 2H), 4.00-3.70 (m, 12H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H).

【0280】

実施例5 (9)

2-(4-(N-(2,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-メトキシ安息香酸

【化124】



TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール=12:1);

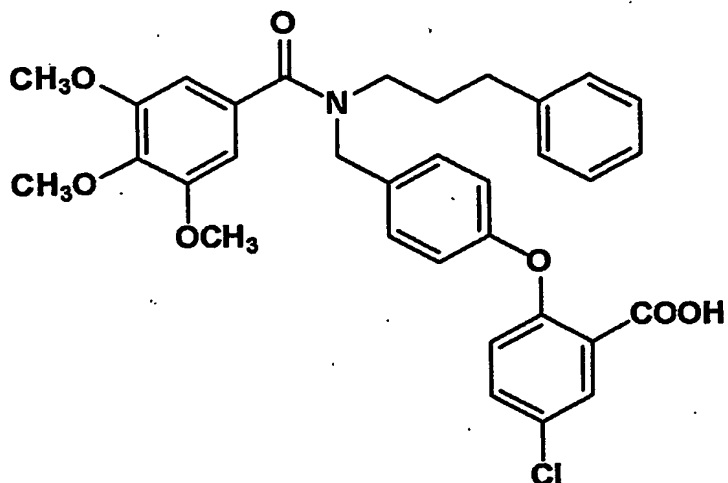
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20-8.15 (m, 1H), 7.40-6.90 (m, 12H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 5.20-4.30 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.90-3.00 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 2H)。

【0281】

実施例5 (10)

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-5-クロロ安息香酸

【化 1 2 5】



TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

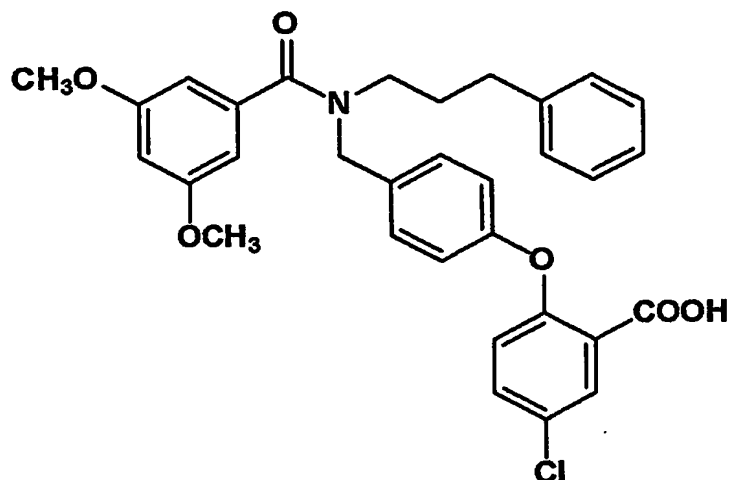
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39-6.93 (m, 9H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.80-4.38 (m, 2H), 3.95-3.63 (m, 9H), 3.62-3.11 (m, 2H), 2.78-2.30 (m, 2H), 2.09-1.79 (m, 2H)。

【 0 2 8 2 】

実施例 5 (11)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-5-クロロ安息香酸

【化 1 2 6】



T L C : R f 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

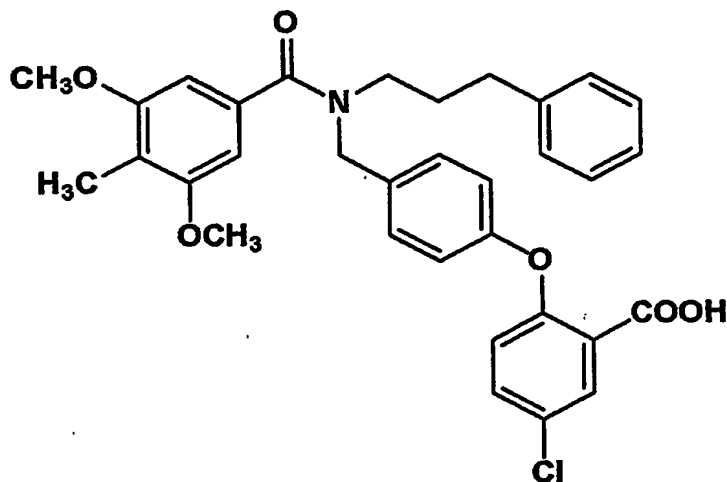
N M R (C D C l <sub>3</sub>) : δ 8.18-8.13 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39-6.93 (m, 9H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.54-6.45 (m, 3H), 4.79-4.41 (m, 2H), 3.88-3.65 (m, 6H), 3.57-3.38 (m, 1H), 3.31-3.11 (m, 1H), 2.76-2.37 (m, 2H), 2.07-1.78 (m, 2H)。

【 0 2 8 3 】

実施例 5 ( 1 2 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) - 5 - クロロ安息香酸

【 化 1 2 7 】



T L C : R f 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (C D C l <sub>3</sub>) : δ 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39-6.90 (m, 9H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.79-4.43 (m, 2H), 3.86-3.65 (m, 6H), 3.60-3.11 (m, 2H), 2.76-2.37 (m, 2H), 2.13-1.75 (m, 5H)。

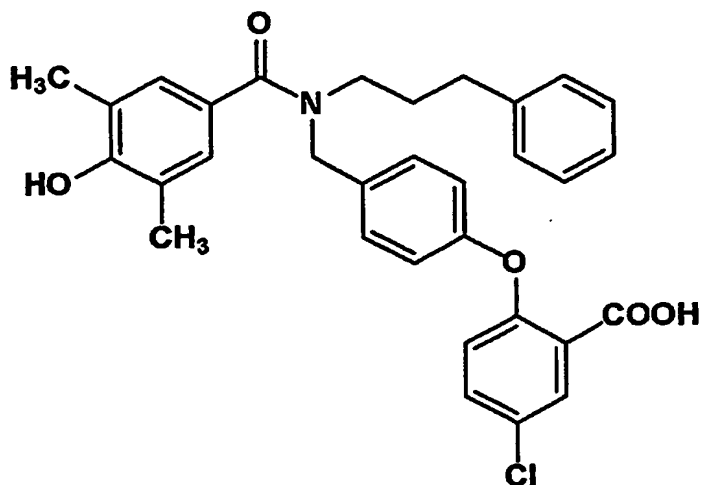
【 0 2 8 4 】

実施例 5 ( 1 3 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) - 5 - クロロ安息

息香酸

【化 128】



TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

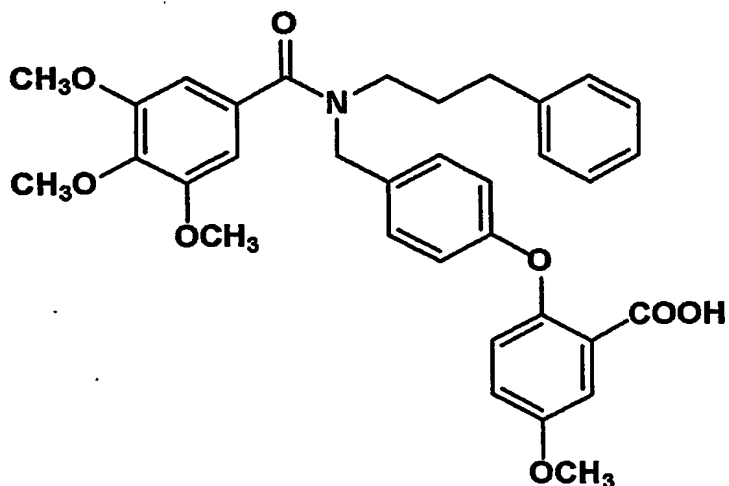
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.38-6.91 (m, 11H), 6.83-6.77 (m, 1H), 4.77-4.45 (m, 2H), 3.60-3.11 (m, 2H), 2.75-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.00-1.79 (m, 2H)。

【0285】

# 実施例 5 (14)

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-5-メトキシ安息香酸

【化 129】



TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

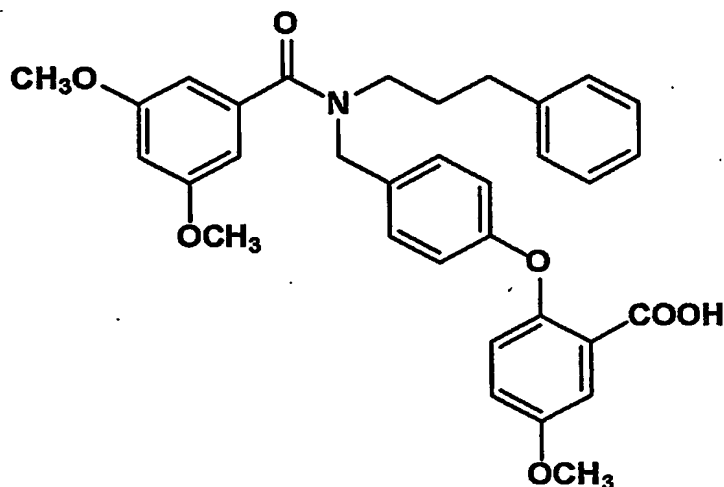
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.35-6.93 (m, 10H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.77-4.42 (m, 2H), 3.94-3.65 (m, 12H), 3.60-3.11 (m, 2H), 2.79-2.33 (m, 2H), 2.09-1.77 (m, 2H)。

【 0 2 8 6 】

実施例 5 ( 1 5 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) - 5 - メトキシ安息香酸

【 化 1 3 0 】



TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.70-7.66 (m, 1H), 7.36-6.94 (m, 10H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.53-6.45 (m, 3H), 4.78-4.60 (m, 1H), 4.58-4.39 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.68 (m, 6H), 3.58-3.39 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 1H), 2.73-2.37 (m, 2H), 2.04-1.77 (m, 2H)。

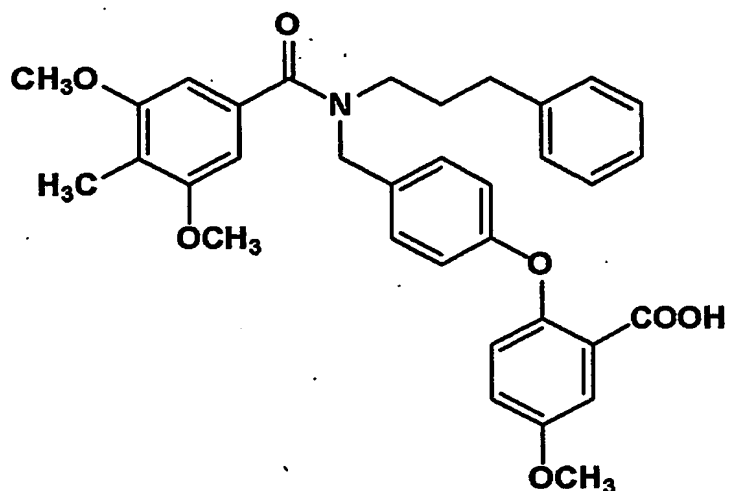
【 0 2 8 7 】

実施例 5 ( 1 6 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) - 5 - メトキシ安息香酸



【化 131】



TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

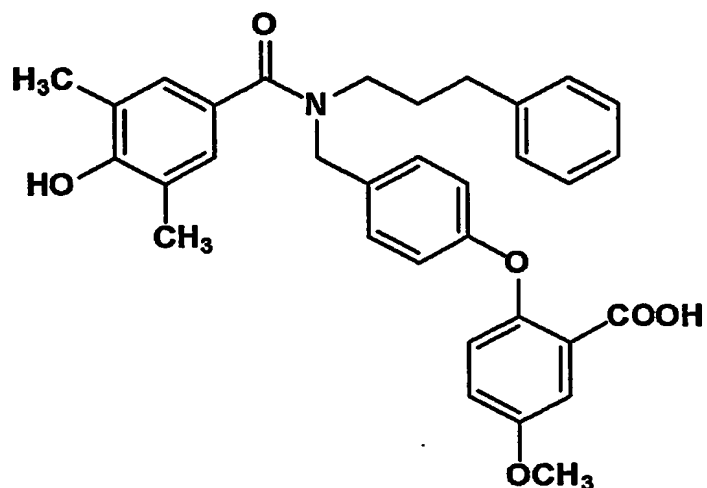
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.36-6.78 (m, 11H), 6.53 (s, 2H), 4.79-4.41 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.64 (m, 6H), 3.60-3.15 (m, 2H), 2.77-2.36 (m, 2H), 2.19-1.78 (m, 5H)。

【0288】

実施例 5 (17)

2-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-5-メトキシ安息香酸

【化 132】



TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

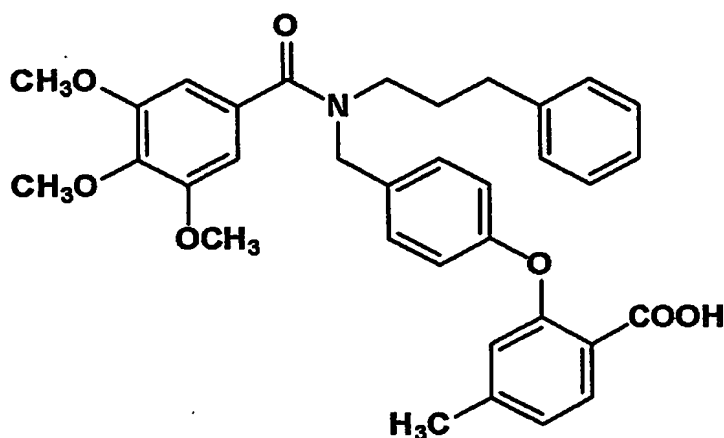
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.33-6.81 (m, 13H), 4.76-4.44 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.59-3.16 (m, 2H), 2.69-2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.99-1.78 (m, 2H)。

【0289】

実施例 5 (18)

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-メチル安息香酸

【化133】



TLC: Rf 0.52 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

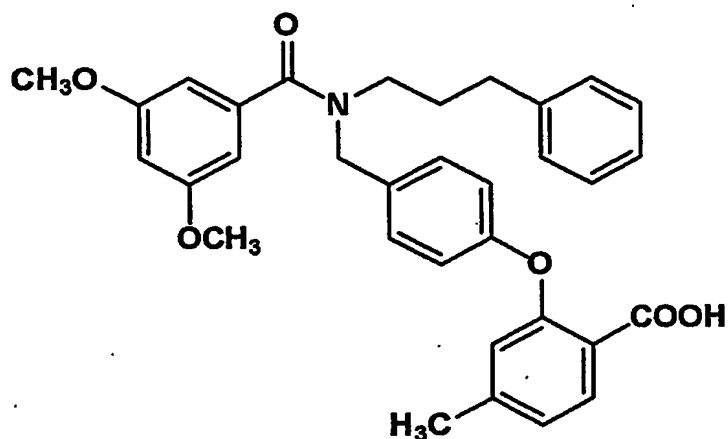
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-6.92 (m, 10H), 6.65-6.57 (m, 3H), 4.79-4.44 (m, 2H), 3.95-3.64 (m, 9H), 3.63-3.11 (m, 2H), 2.77-2.38 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10-1.81 (m, 2H)。

【0290】

実施例 5 (19)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-メチル安息香酸

【化 134】



TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

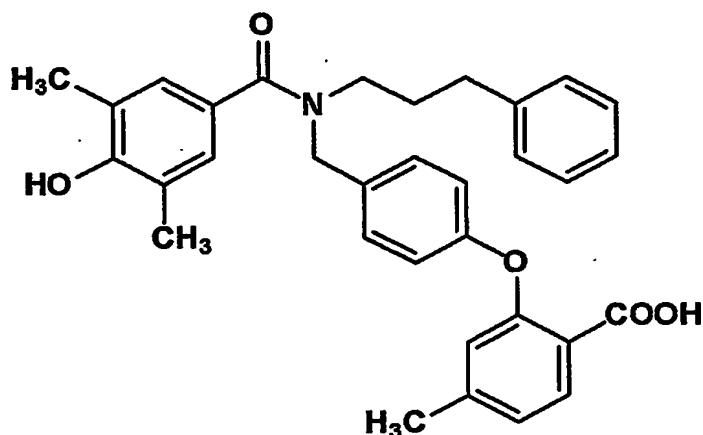
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39-6.96 (m, 10H), 6.65-6.57 (m, 4H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 6H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.76-2.36 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07-1.78 (m, 2H).

【0291】

実施例 5 (20)

2-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-メチル安息香酸

【化 135】



TLC: Rf 0.52 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-6.96 (m, 12H), 6.63 (s

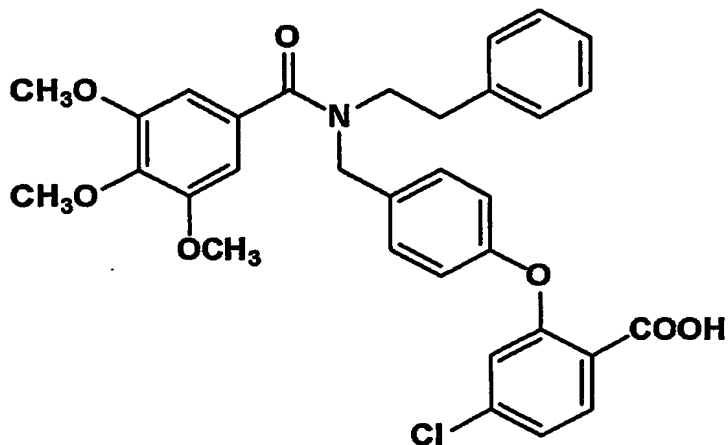
, 1H), 5.00-4.45 (m, 2H), 3.57-3.16 (m, 2H), 2.78-2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【 0 2 9 2 】

実施例 5 ( 2 1 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 2 - フェニルエチル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) - 4 - クロロ安息香酸

【 化 1 3 6 】



TLC : R f 0.70 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

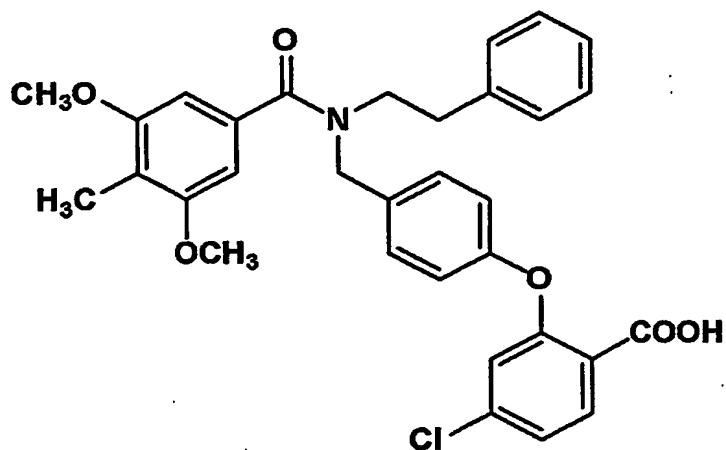
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-6.75 (m, 11H), 6.55 (s, 2H), 4.95-4.30 (m, 2H), 3.90-3.40 (m, 11H), 3.05-2.95 (m, 2H)。

【 0 2 9 3 】

実施例 5 ( 2 2 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 2 - フェニルエチル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) - 4 - クロロ安息香酸

【化137】



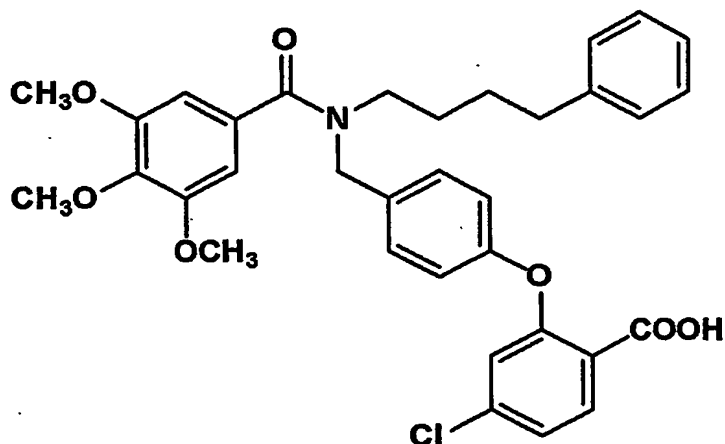
TLC: R<sub>f</sub> 0.70 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-6.75 (m, 11H), 6.50 (s, 2H), 4.95-4.30 (m, 2H), 3.90-3.40 (m, 8H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H)。

#### 実施例5 (23)

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(4-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

【化138】



TLC: R<sub>f</sub> 0.70 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50-6.80 (m, 11H), 6.60 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 9H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.4

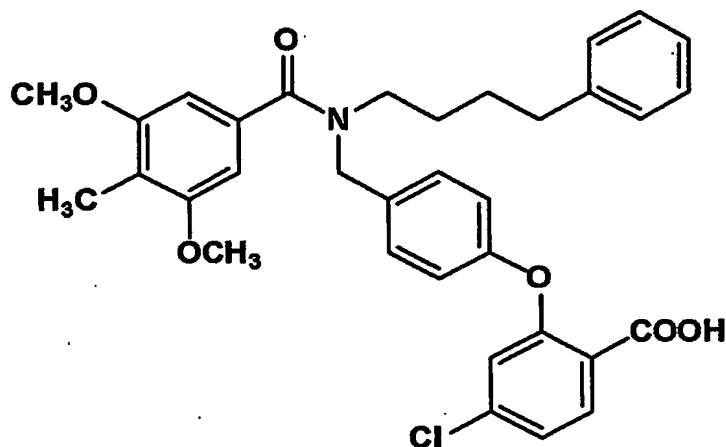
5 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 4H)。

【0294】

実施例 5 (24)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(4-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ)-4-クロロ安息香酸

【化139】



TLC: Rf 0.70 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

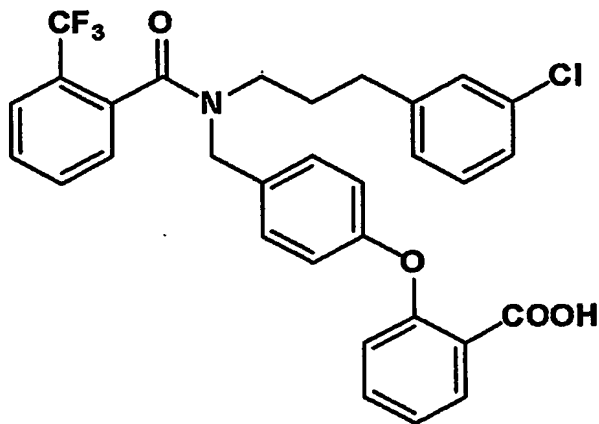
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50-6.80 (m, 11H), 6.54 (s, 2H), 4.80-4.50 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.60-3.20 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.80-1.40 (m, 4H)。

【0295】

実施例 5 (25)

2-(4-(N-(2-トリフルオロメチルフェニルカルボニル)-N-(3-(3-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 1 4 0】



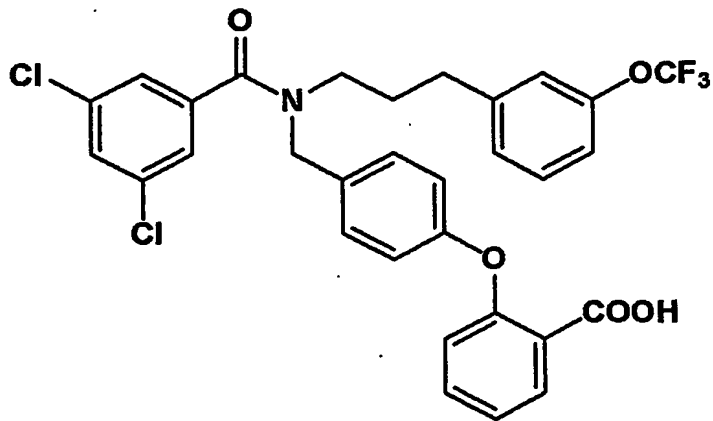
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.88-6.83 (m, 16H), 4.70-4.35 (m, 2H), 3.40-2.95 (m, 2H), 2.75-2.38 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 2H).

【 0 2 9 6 】

### 实施例 5 (26)

2-(4-(N-(3,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化 1 4 1】



TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

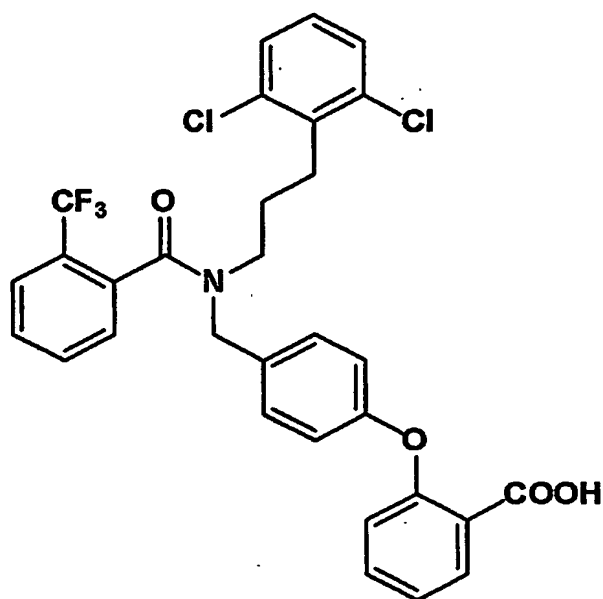
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.86-6.80 (m, 15H), 4.90-4.15 (m, 2H), 3.75-2.78 (m, 2H), 2.62-2.25 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 2H).

【0297】

実施例 5 (27)

2-(4-(N-(2-トリフルオロメチルフェニルカルボニル)-N-(3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化142】



TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.88-6.92 (m, 15H), 4.90-4.15 (m, 2H), 3.80-2.80 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 2H)。

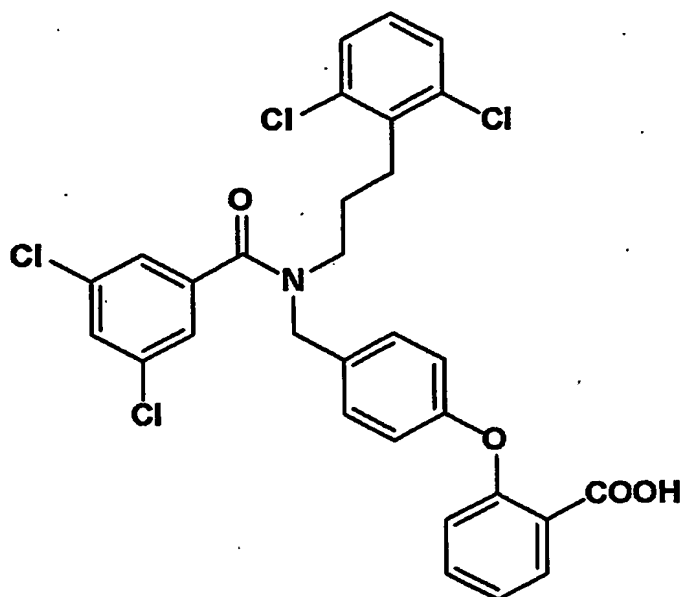
【0298】

実施例 5 (28)

2-(4-(N-(3,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸



【化 143】



TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

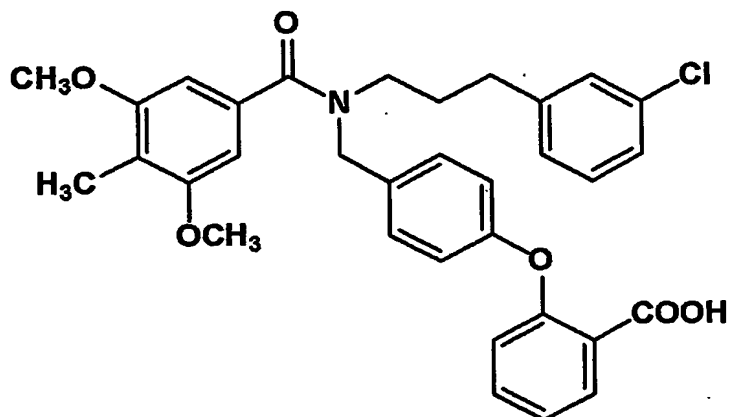
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.85-6.82 (m, 14H), 4.70-4.38 (m, 2H), 3.50-2.80 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H)。

【0299】

実施例 5 (29)

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - クロロフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 安息香酸

【化 144】



TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

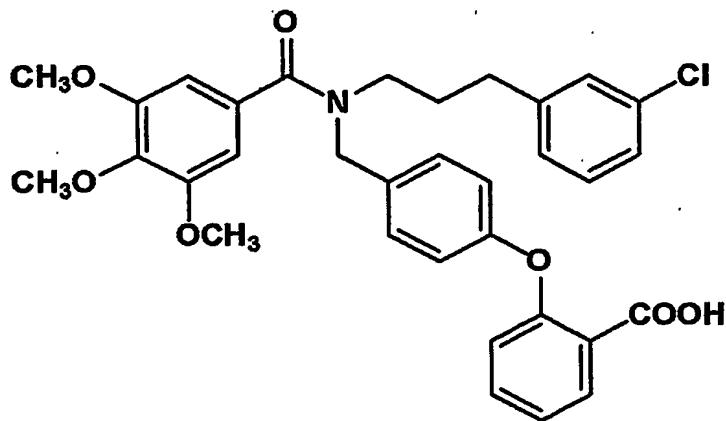
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.83 (brs, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.40-6.90 (m, 8H), 6.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 4.70-4.38 (m, 2H), 3.85-3.55 (m, 6H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.82 (brs, 2H)。

【 0 3 0 0 】

#### 実施例 5 ( 3 0 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - クロロフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 安息香酸

【 化 1 4 5 】



TLC : Rf 0.36 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

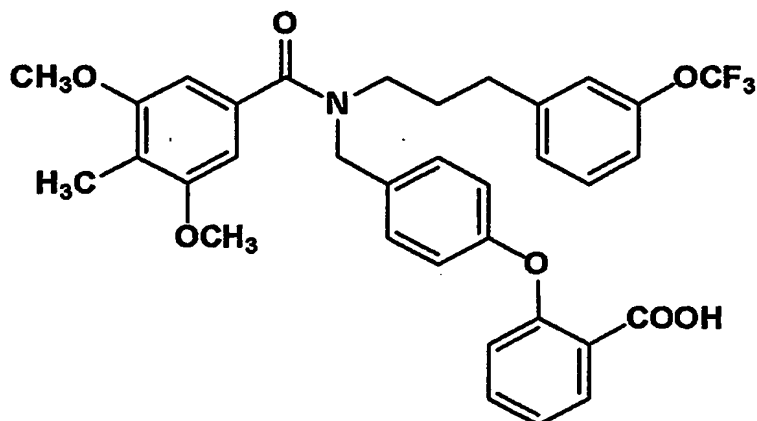
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.85 (brs, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.38-7.12 (m, 7H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.82 (brs, 2H)。

【 0 3 0 1 】

#### 実施例 5 ( 3 1 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 安息香酸

【化 146】



TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

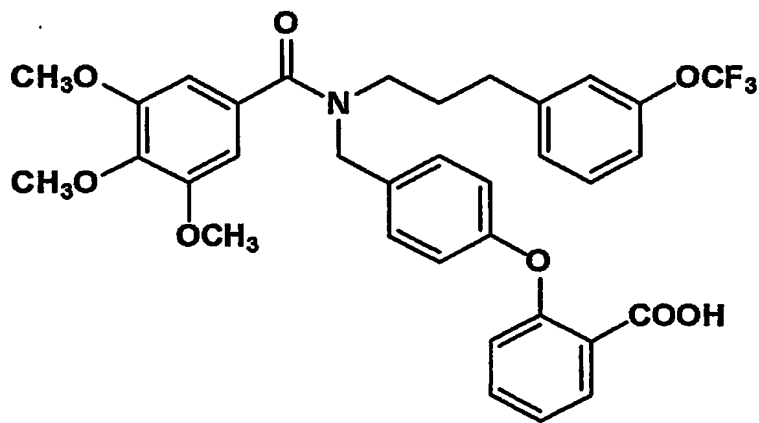
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.83 (brs, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.46-6.90 (m, 8H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.42-3.00 (m, 2H), 2.72-2.38 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.90 (m, 2H)。

【0302】

実施例 5 (32)

2 - (4 - (N - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニルオキシ) 安息香酸

【化 147】



TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

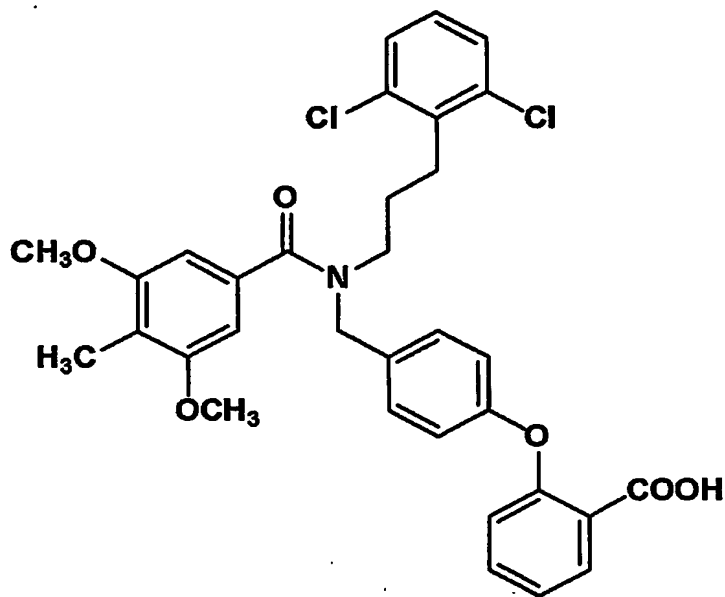
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.85 (brs, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.46-6.92 (m, 8H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 4.70-4.35 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.40-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)。

【 0 3 0 3 】

実施例 5 ( 3 3 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 安息香酸

【 化 1 4 8 】



TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

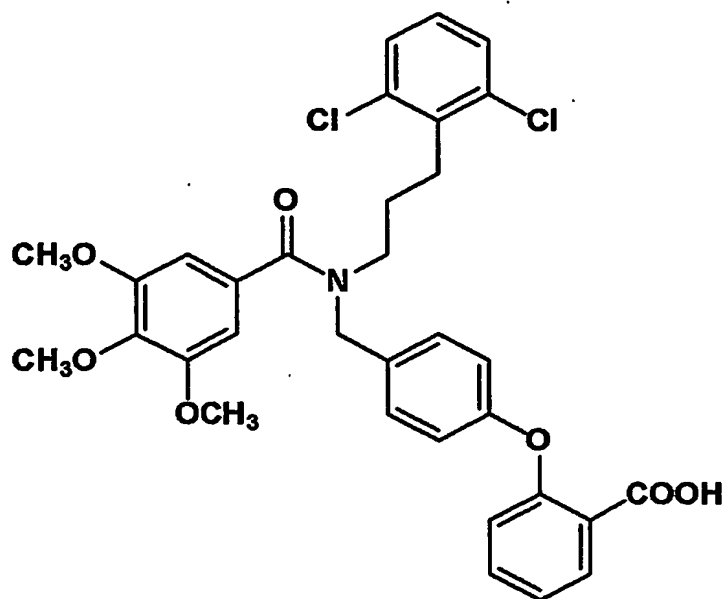
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.85 (brs, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.50-7.15 (m, 6H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.62-6.45 (m, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.52-3.10 (m, 2H), 2.95-2.55 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 2H)。

【 0 3 0 4 】

実施例 5 ( 3 4 )

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2,6-ジクロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化149】



TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

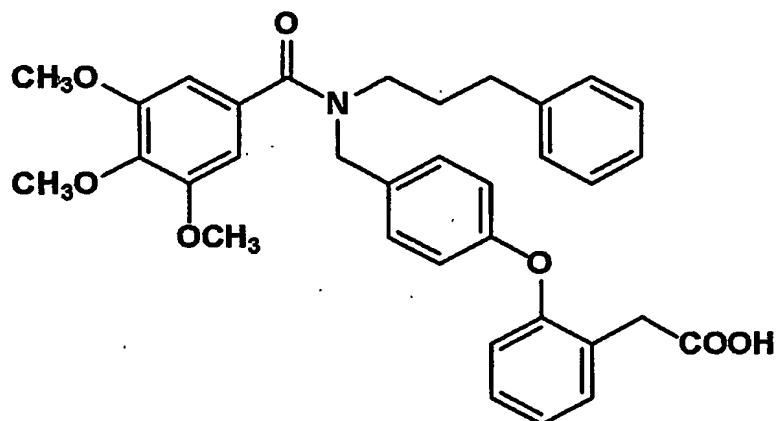
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.85 (brs, 1H), 7.82 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.10 (m, 6H), 6.96 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 9H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.95-2.55 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H).

【0305】

#### 実施例5 (35)

(2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)フェニル)酢酸

【化150】



TLC: R<sub>f</sub> 0.08 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) ;

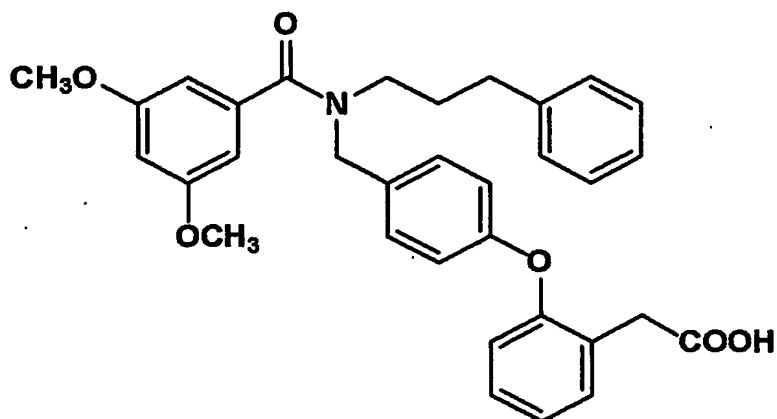
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.82 (m, 13H), 6.60 (s, 2H), 4.65-4.49 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.52, 3.22 (br s, 2H), 2.65, 2.46 (br s, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H)。

【0306】

実施例 5 (36)

(2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)フェニル)酢酸

【化151】



TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.84 (m, 13H), 6.50 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.67, 4.43 (s, 2H), 3.78-3.71 (m, 8H), 3.49, 3.18 (s, 2H), 2.65, 2.42 (s, 2H)

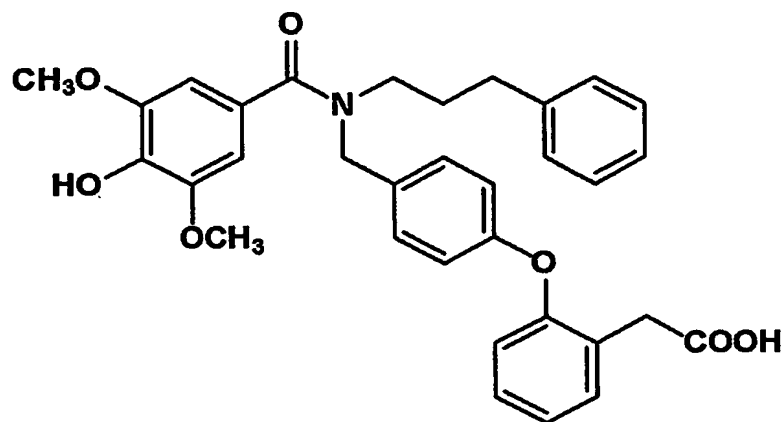
, 1.97, 1.83 (s, 2H)。

【0307】

実施例 5 (37)

(2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)フェニル)酢酸

【化152】



TLC: Rf 0.61 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

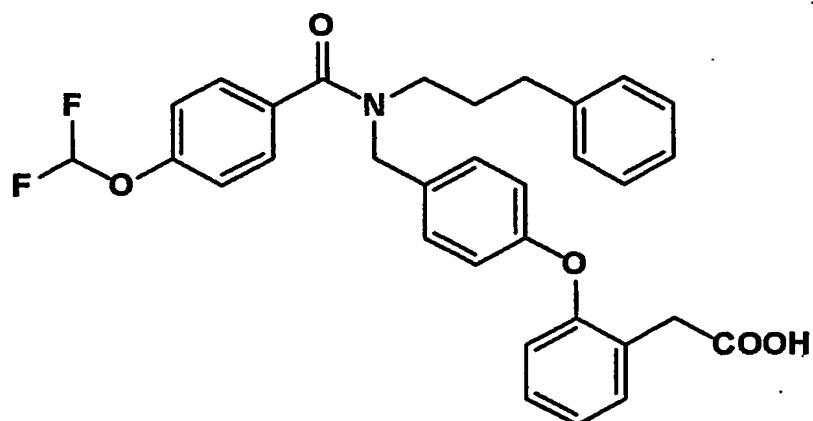
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.08 (m, 10H), 6.96-6.82 (m, 3H), 6.63 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.69-2.49 (m, 2H), 2.05-1.81 (m, 2H)。

【0308】

実施例 5 (38)

(2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)フェニル)酢酸

【化153】



TLC: R<sub>f</sub> 0.12 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

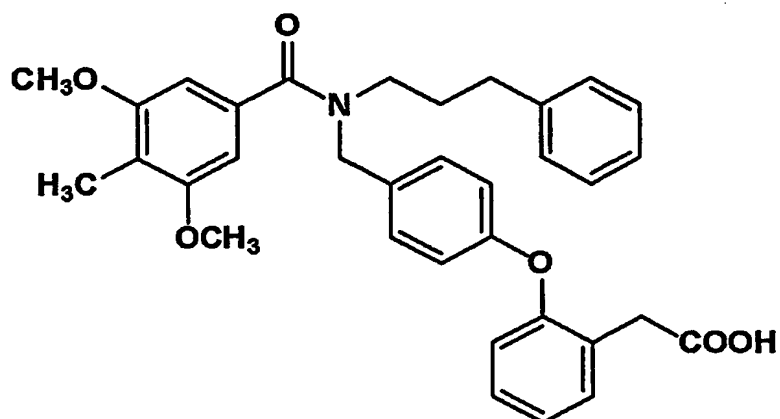
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-6.84 (m, 17H), 6.52 (t, J=75Hz, 1H), 4.68, 4.43 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.49, 3.16 (br s, 2H), 2.64, 2.42 (br s, 2H), 2.07-1.85 (m, 2H)。

【0309】

実施例 5 (39)

(2-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)フェニル)酢酸

【化154】



TLC: R<sub>f</sub> 0.13 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.84 (m, 13H), 6.53 (s, 2H), 4.67, 4.47 (br s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.52, 3.21 (br s, 2H), 2.65, 2.43 (br s, 2H), 2.07-1.85 (m, 2H)。



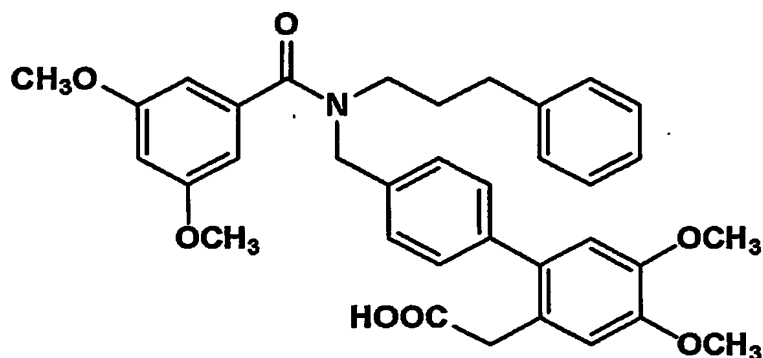
2H), 2.07 (s, 3H), 2.13-1.84 (m, 2H)。

【0310】

実施例 5 (40)

(2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)-4,5-ジメトキシフェニル) 酢酸

【化155】



TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

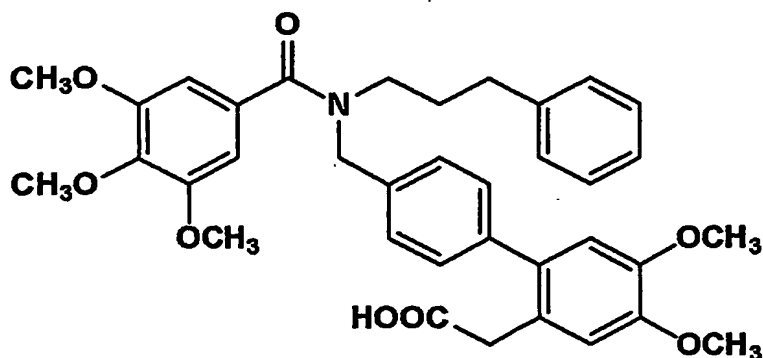
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.10 (m, 8H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82-6.71 (m, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.50-6.44 (m, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.68 (m, 6H), 3.63-3.51 (m, 3H), 3.31-3.18 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.08-1.73 (m, 2H)。

【0311】

実施例 5 (41)

(2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)-4,5-ジメトキシフェニル) 酢酸

【化 1 5 6】



T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

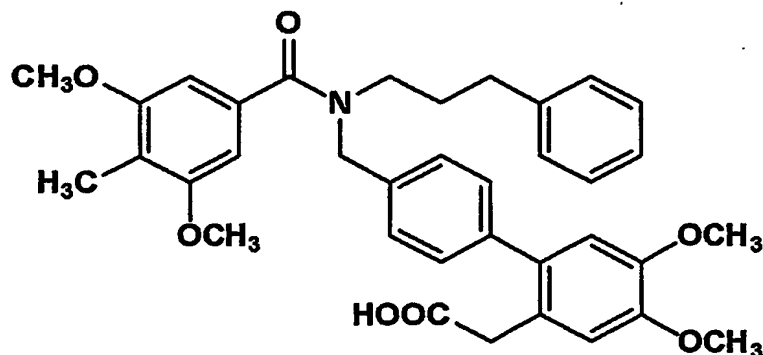
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-6.90 (m, 9H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.85-4.49 (m, 2H), 3.95-3.50 (m, 18H), 3.43-3.18 (m, 1H), 2.78-2.36 (m, 2H), 2.13-1.81 (m, 2H)。

【 0 3 1 2 】

実施例 5 ( 4 2 )

( 2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ) 酢酸

【化 1 5 7】



T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

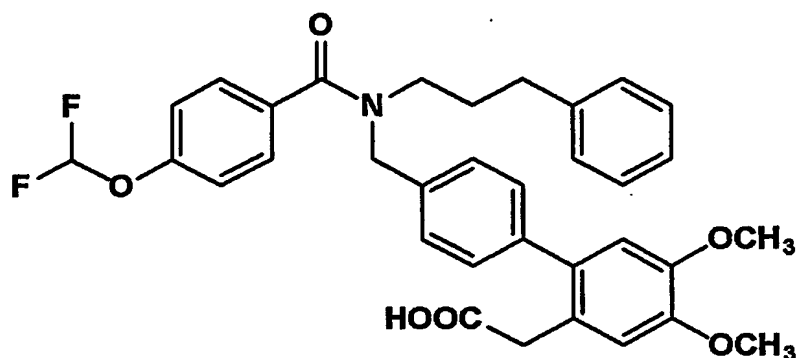
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.90 (m, 9H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.84-4.49 (m, 2H), 3.94-3.46 (m, 15H), 3.40-3.18 (m, 1H), 2.77-2.35 (m, 2H), 2.13-1.78 (m, 5H)。

【 0 3 1 3 】

実施例 5 ( 4 3 )

(2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)-4,5-ジメトキシフェニル)酢酸

【化158】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

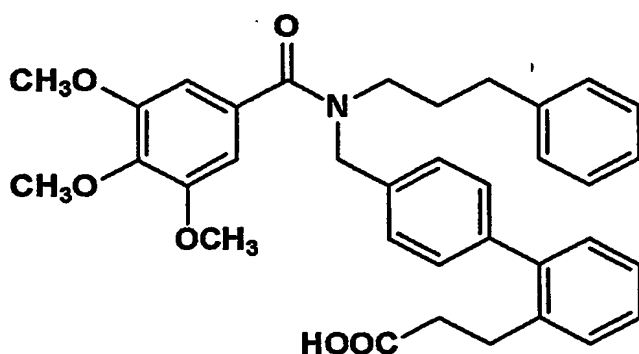
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-6.26 (m, 16H), 4.84-4.46 (m, 2H), 3.92-3.46 (s, 3H), 3.87 (m, 3H), 3.63-3.46 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.78-2.36 (m, 2H), 2.09-1.79 (m, 2H)。

【0314】

#### 実施例5(44)

3-(2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)プロパン酸

【化159】



TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

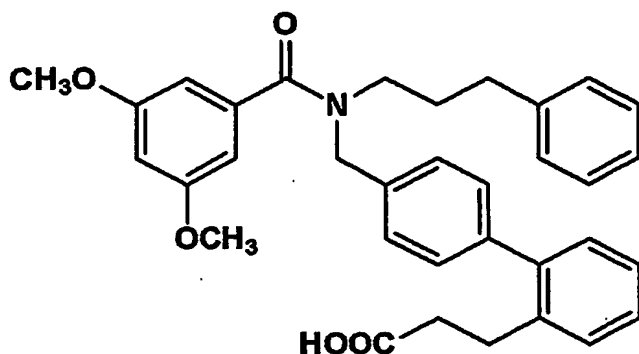
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-7.15 (m, 13H), 6.64 (s, 2H), 4.76-4.58 (m, 2H), 3.90-3.28 (m, 11H), 2.91 (t, J=9.0Hz, 2H), 2.76-2.37 (m, 2H), 2.45 (t, J=9.0Hz, 2H), 2.08-1.83 (m, 2H)。

【 0 3 1 5 】

実施例 5 ( 4 5 )

3 - ( 2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) フェニル ) プロパン酸

【 化 1 6 0 】



T L C : R f 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

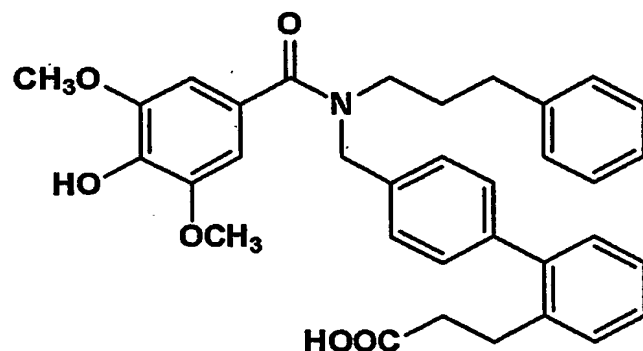
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-6.97 (m, 13H), 6.54 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.77, 4.53 (s, 2H), 3.79, 3.71 (s, 6H), 3.59-3.52, 3.29-3.18 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.72-2.60, 2.49-2.37 (m, 2H), 2.43 (t, J=9.0Hz, 2H), 2.07-1.79 (m, 2H).

【 0 3 1 6 】

実施例 5 ( 4 6 )

3 - ( 2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) フェニル ) プロパン酸

【 化 1 6 1 】



T L C : R f 0.30 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

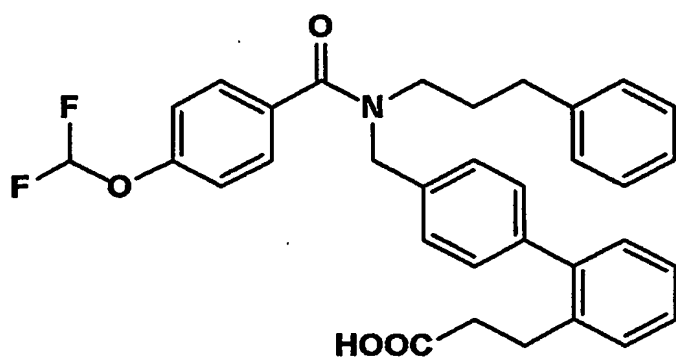
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-7.11 (m, 13H), 6.68 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.89-3.21 (m, 8H), 2.91 (t, J=9.0Hz, 2H), 2.73-2.23 (m, 2H), 2.45 (t, J=9.0Hz, 2H), 2.08-1.79 (m, 2H)。

【0317】

実施例 5 (47)

3-(2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)プロパン酸

【化162】



TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

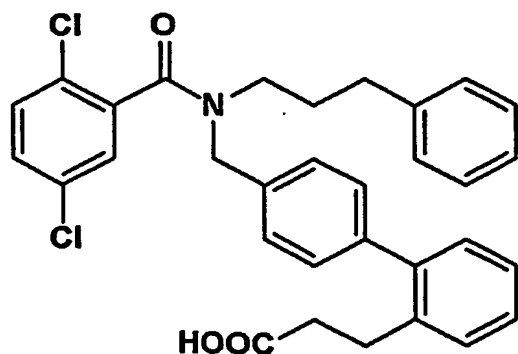
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.46-6.94 (m, 17H), 6.52 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.78, 4.52 (s, 2H), 3.55, 3.21 (s, 2H), 2.92 (t, J=9.0Hz, 2H), 2.73-2.59, 2.48-2.38 (m, 2H), 2.43 (t, J=9.0Hz, 2H), 2.07-1.81 (m, 2H)。

【0318】

実施例 5 (48)

3-(2-(4-(N-(2,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)プロパン酸

【化163】



T L C : R f 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

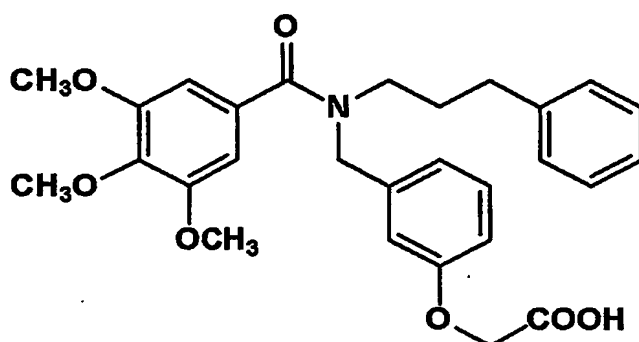
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-6.94 (m, 16H), 5.08-5.06, 4.58-4.53, 4.43-4.31 (m, 2H), 3.99-3.87, 3.27-3.18, 3.10-3.02 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.75-2.66, 2.46-2.40 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.08-1.71 (m, 2H)。

【 0 3 1 9 】

実施例 5 ( 4 9 )

( 3 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【 化 1 6 4 】



T L C : R f 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

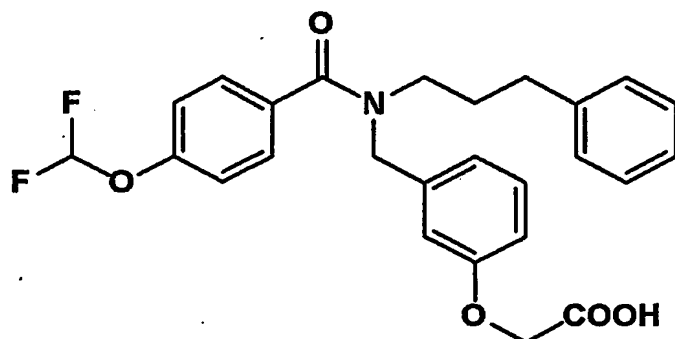
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.60 (m, 9H), 6.59 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 4H), 3.90-3.10 (m, 11H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

【 0 3 2 0 】

実施例 5 ( 5 0 )

( 3 - ( N - ( 4 - ジフルオロメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【 化 1 6 5 】



TLC : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

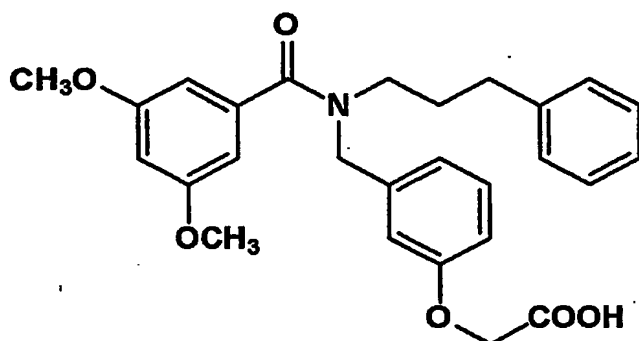
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.45-6.20 (m, 14H), 4.80-4.40 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

【 0 3 2 1 】

実施例 5 ( 5 1 )

( 3 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【 化 1 6 6 】



TLC : R f 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

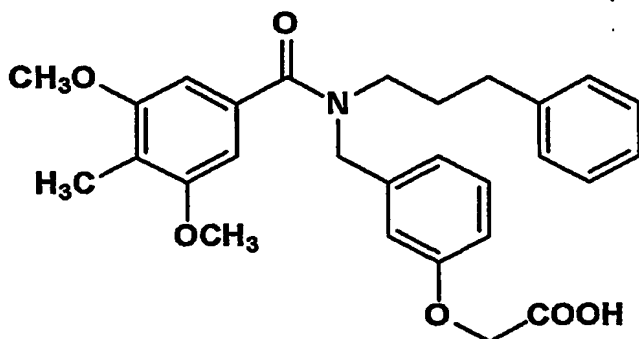
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.40 (m, 12H), 4.80-4.40 (m, 4H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 2H)。

【 0 3 2 2 】

実施例 5 ( 5 2 )

( 3 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【 化 1 6 7 】



TLC : R f 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

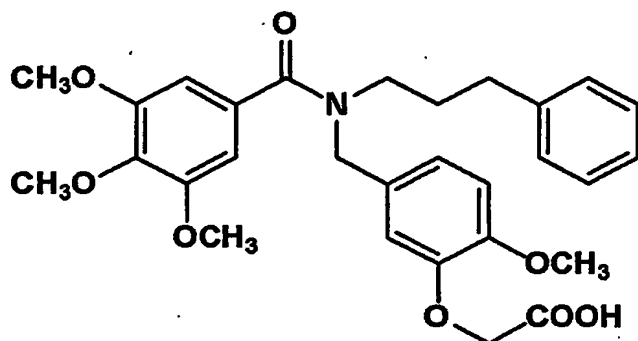
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-6.70 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.80-4.40 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.80-3.10 (m, 8H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 5H)。

【0323】

実施例 5 (53)

(3-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-6-メトキシフェニルオキシ)酢酸

【化168】



TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

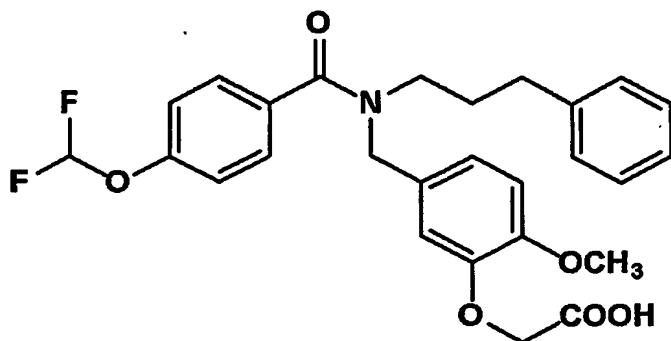
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-6.70 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.95-3.00 (m, 14H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 2H)。

【0324】

実施例 5 (54)

(3-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-6-メトキシフェニルオキシ)酢酸

【化169】



TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.20 (m, 13H), 4.70-3.80 (m, 7H), 3.50-3.00 (m,



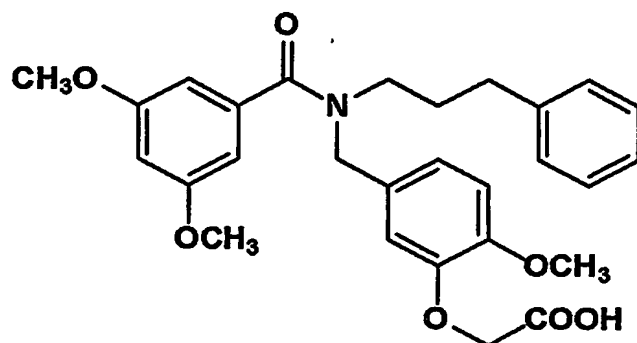
2H), 2.80-2.30 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H)。

【0325】

実施例 5 (55)

(3-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-6-メトキシフェニルオキシ)酢酸

【化170】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

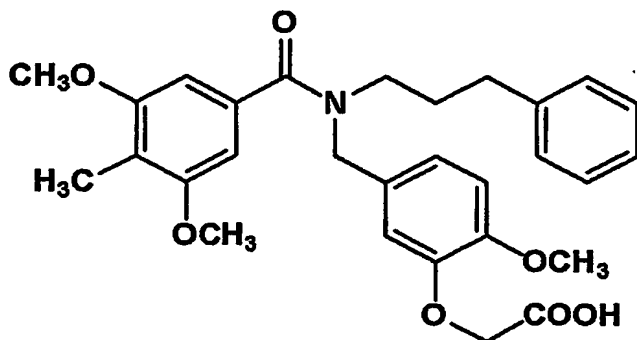
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 11H), 4.70-4.30 (m, 4H), 4.00-3.00 (m, 11H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 2H)。

【0326】

実施例 5 (56)

(3-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-6-メトキシフェニルオキシ)酢酸

【化171】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

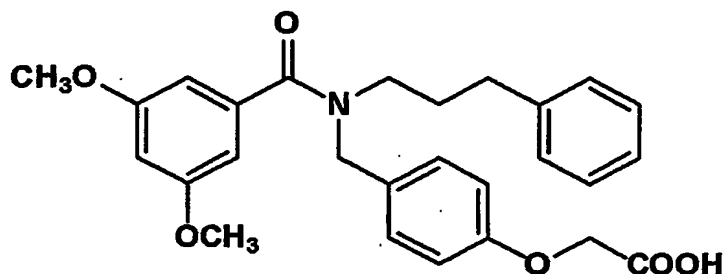
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 10H), 4.70-4.30 (m, 4H), 4.00-3.00 (m, 11H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 5H)。

【 0 3 2 7 】

実施例 5 ( 5 7 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニル  
プロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【 化 1 7 2 】



T L C : R f 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) ;

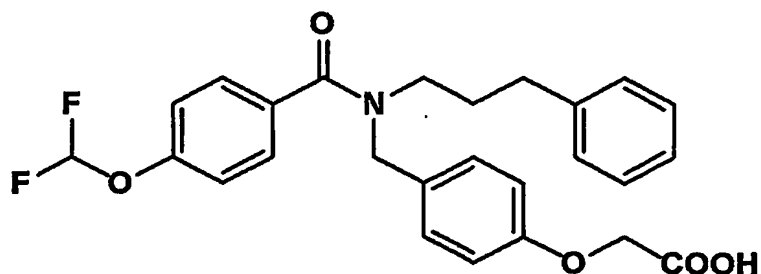
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.12 (m, 5H), 7.08-6.94 (m, 2H), 6.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.55-6.43 (m, 3H), 4.66, 4.41 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.77, 3.70 (s, 6H), 3.47, 3.15 (s, 2H), 2.64, 2.40 (s, 2H), 1.96, 1.82 (s, 2H)。

【 0 3 2 8 】

実施例 5 ( 5 8 )

( 4 - ( N - ( 4 - ジフルオロメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェ  
ニルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【 化 1 7 3 】



T L C : R f 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) ;

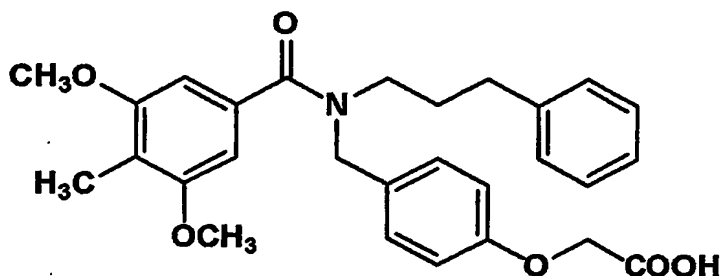
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.43-7.32 (m, 2H), 7.28-6.93 (m, 9H), 6.87 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.52 (t, J=75Hz, 1H), 4.67, 4.41 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.47, 3.13 (s, 2H), 2.63, 2.40 (s, 2H), 2.04-1.75 (m, 2H)。

【 0 3 2 9 】

実施例 5 (59)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化 1 7 4】



TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=4:1);

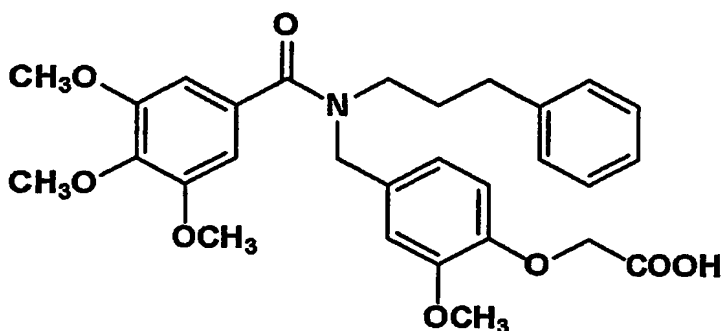
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.92 (m, 7H), 6.87 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.67, 4.65 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.77, 3.66 (s, 6H), 3.49, 3.17 (s, 2H), 2.64, 2.41 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.84 (s, 2H).

【0 3 3 0】

実施例 5 (60)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-2-メトキシフェニルオキシ)酢酸

【化 1 7 5】



TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

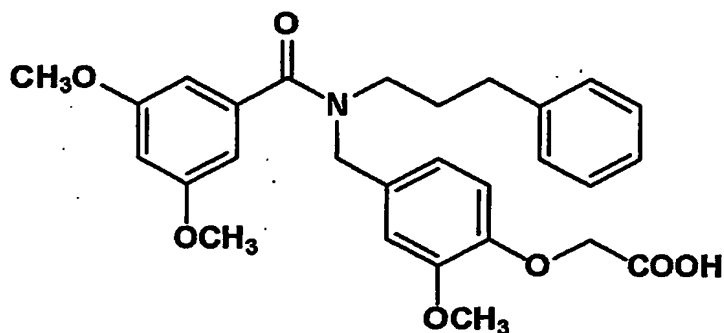
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.50 (m, 10H), 4.66 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 12H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H).

【0 3 3 1】

実施例 5 (61)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-2-メトキシフェニルオキシ)酢酸

【化176】



TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

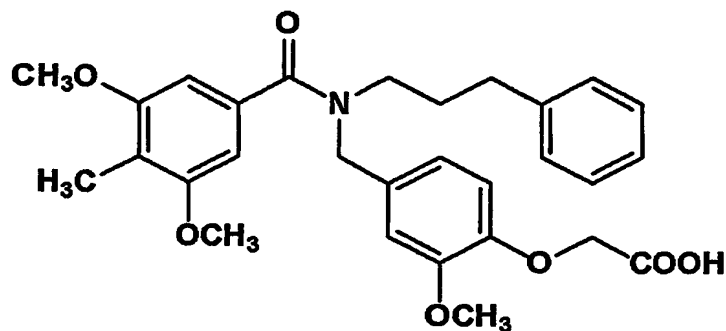
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 11H), 4.66 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.95-3.65 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H).

【0332】

実施例 5 (62)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-2-メトキシフェニルオキシ)酢酸

【化177】



TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

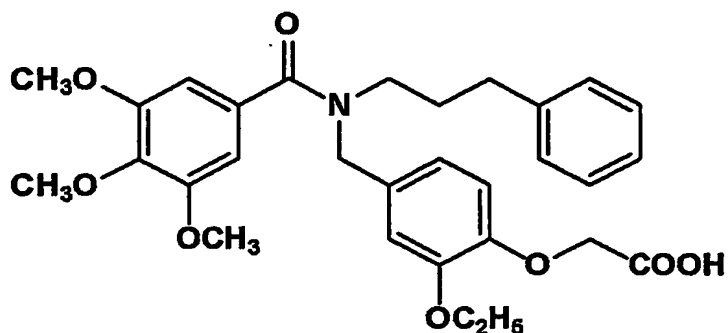
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 10H), 4.66 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 5H).

【0333】

実施例 5 (63)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-2-エトキシフェニルオキシ)酢酸

【化178】



TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

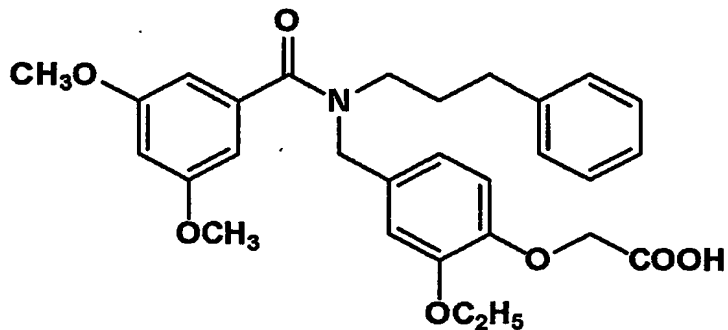
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.50 (m, 10H), 4.65 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 9H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 2H), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

【0334】

実施例 5 (64)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)-2-エトキシフェニルオキシ)酢酸

【化179】



TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.40 (m, 11H), 4.64 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

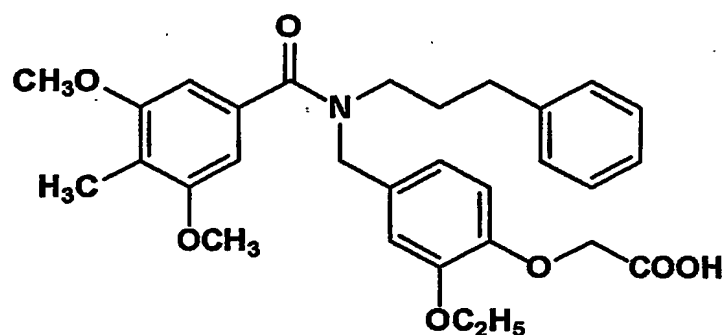
H), 2.10-1.80 (m, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【 0 3 3 5 】

実施例 5 ( 6 5 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) - 2 - エトキシフェニルオキシ ) 酢酸

【 化 1 8 0 】



TLC : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

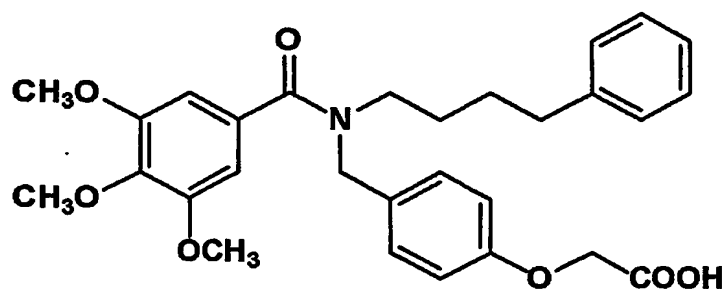
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.40 (m, 10H), 4.64 (s, 2H), 4.70-4.40 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.95-3.60 (m, 6H), 3.60-3.10 (m, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 5H), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【 0 3 3 6 】

実施例 5 ( 6 6 )

( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 4 - フェニルブチル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【 化 1 8 1 】



TLC : R f 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-6.99 (m, 7H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.72-4.36 (m, 4H), 3.85-3.58 (m, 9H), 3.57-3.37 (m, 1H), 3.29-3.03 (m, 1H)

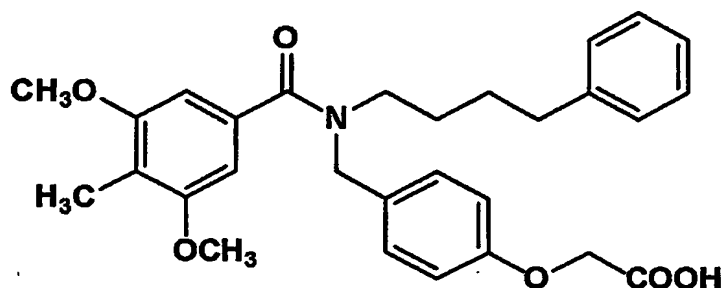
), 2.71-2.38 (m, 2H), 1.78-1.36 (m, 4H)。

【0337】

実施例 5 (67)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(4-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化182】



TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

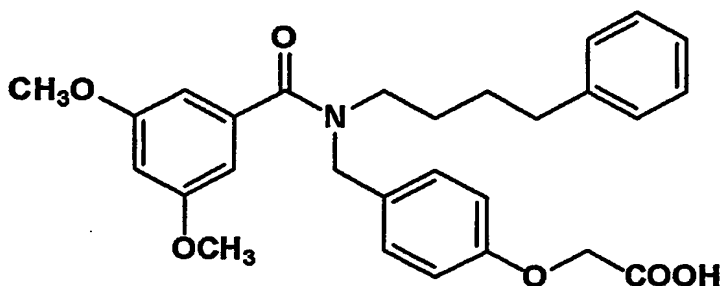
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-6.97 (m, 7H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.75-4.38 (m, 4H), 3.82-3.09 (m, 8H), 2.71-2.40 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.78-1.37 (m, 4H)。

【0338】

実施例 5 (68)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(4-フェニルブチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化183】



TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

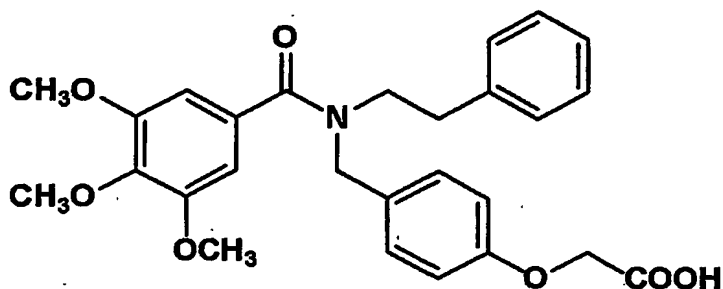
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.99 (m, 7H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.55-6.42 (m, 3H), 4.73-4.35 (m, 4H), 3.79-3.60 (m, 6H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.69-2.38 (m, 2H), 1.74-1.36 (m, 4H)。

【0339】

実施例 5 (69)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化184】



TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

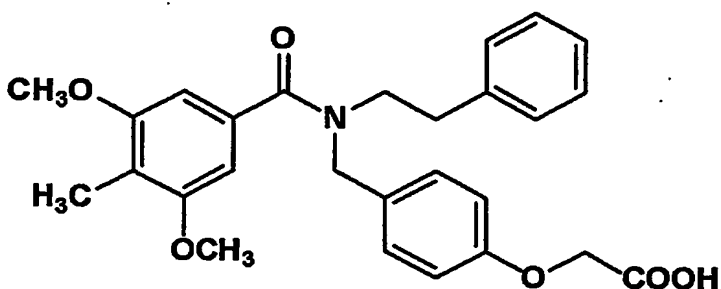
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-6.85 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.84-4.61 (m, 3H), 4.39-4.20 (m, 1H), 3.95-3.37 (m, 12H), 3.09-2.68 (m, 2H).

【0340】

実施例 5 (70)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化185】



TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42-6.81 (m, 9H), 6.49 (s, 2H), 4.83-4.58 (m, 3H), 4.36-4.18 (m, 1H), 3.85-3.36 (m, 8H), 3.09-2.68 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 3H).

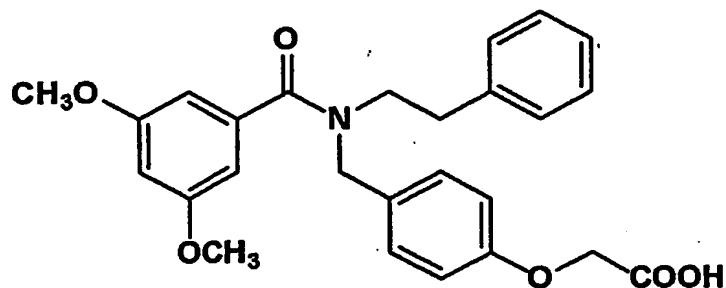
【0341】

実施例 5 (71)



(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化186】



TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

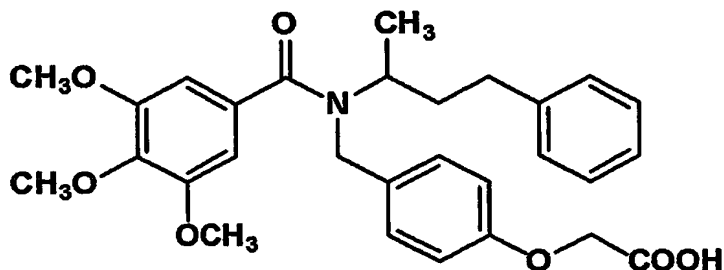
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-6.78 (m, 9H), 6.50-6.31 (m, 3H), 4.79-4.56 (m, 3H), 4.30-4.12 (m, 1H), 3.82-3.52 (m, 7H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 2H).

【0342】

#### 実施例5(72)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-1-メチルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化187】



TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

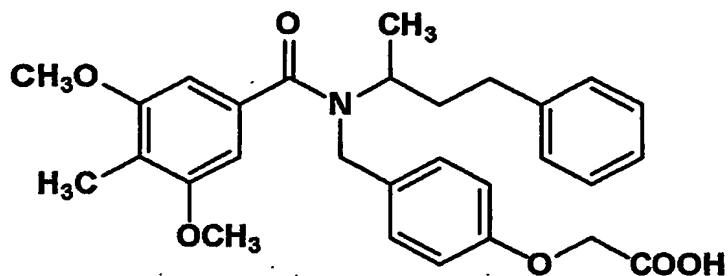
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50-6.80 (m, 9H), 6.59 (s, 2H), 4.80-4.00 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.00-3.60 (m, 9H), 2.50-1.60 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 3H).

【0343】

#### 実施例5(73)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-1-メチルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化 1 8 8】



T L C : R f 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

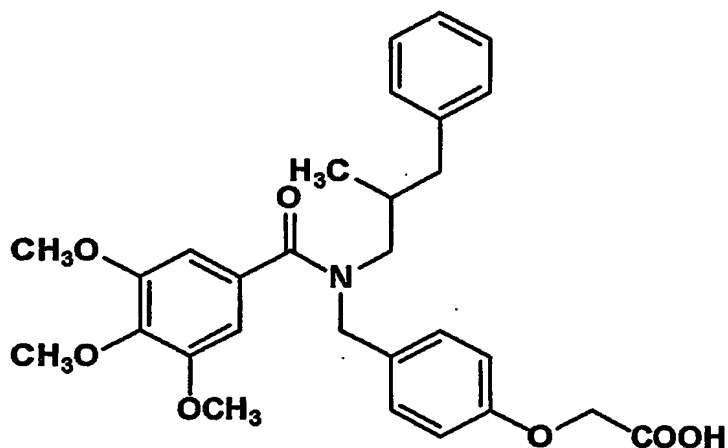
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.80-4.00 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.00-3.60 (m, 6H), 2.80-1.60 (m, 7H), 1.40-1.20 (m, 3H)。

【 0 3 4 4】

実施例 5 ( 7 4 )

( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニル - 2 - メチルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【化 1 8 9】



T L C : R f 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

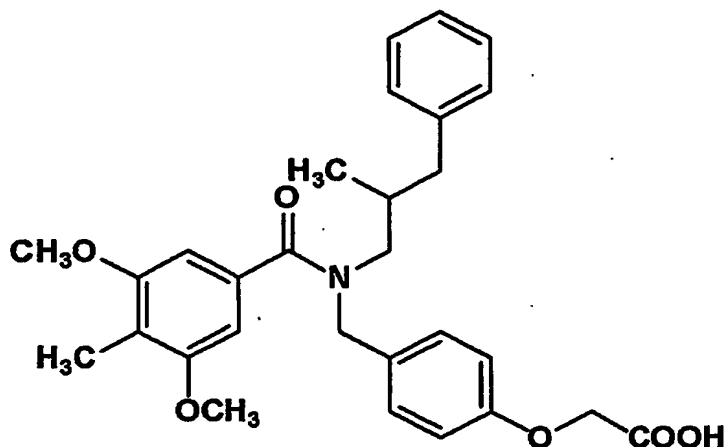
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.57 (s, 2H), 5.00-4.40 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.00-3.60 (m, 9H), 3.60-1.80 (m, 5H), 1.00-0.70 (m, 3H)。

【 0 3 4 5】

実施例 5 ( 7 5 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニル - 2 - メチルプロピル ) アミノメチル ) フェニルオキシ ) 酢酸

【化190】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

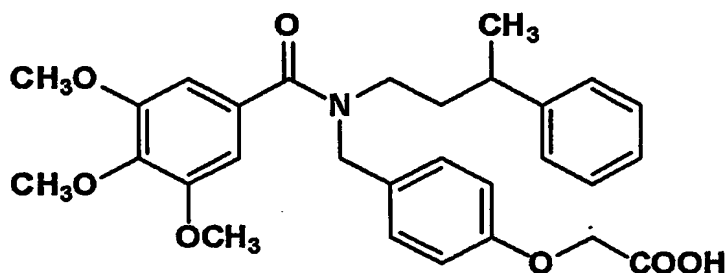
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.51 (s, 2H), 5.00-4.40 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.90-3.60 (m, 6H), 3.60-1.80 (m, 8H), 1.00-0.60 (m, 3H)。

【0346】

実施例5 (76)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-3-メチルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化191】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

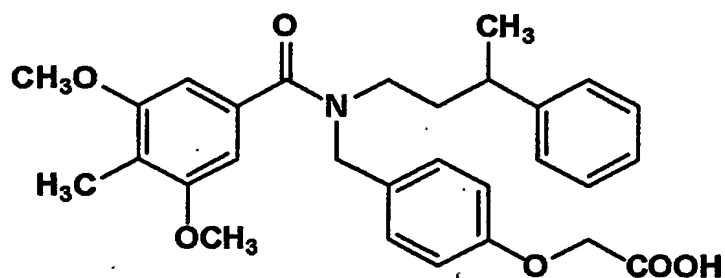
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.55 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 9H), 3.60-1.70 (m, 5H), 1.40-1.00 (m, 3H)。

【0347】

実施例5 (77)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニル-3-メチルプロピル)アミノメチル)フェニルオキシ)酢酸

【化192】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

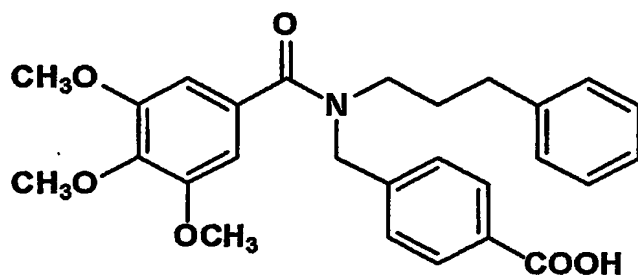
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.49 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.70-4.30 (m, 2H), 3.90-2.30 (m, 9H), 2.20-1.70 (m, 5H), 1.40-1.00 (m, 3H)。

【0348】

実施例5(78)

4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)安息香酸

【化193】



TLC: Rf 0.51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

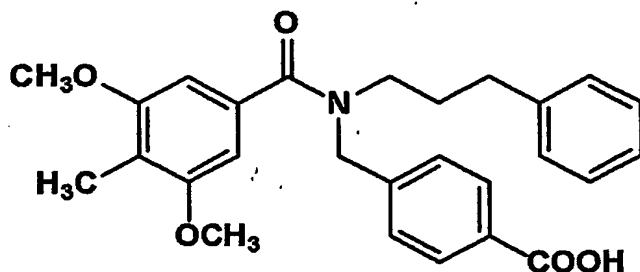
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14-8.06 (m, 2H), 7.45-6.88 (m, 7H), 6.59 (s, 2H), 4.87-4.50 (m, 2H), 3.96-3.09 (m, 11H), 2.78-2.33 (m, 2H), 2.18-1.78 (m, 2H)。

【0349】

実施例5(79)

4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)安息香酸

【化194】



TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

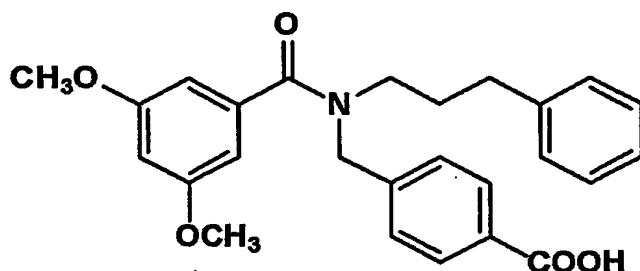
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14-8.05 (m, 2H), 7.47-6.85 (m, 7H), 6.53 (s, 2H), 4.87-4.50 (m, 2H), 3.89-3.09 (m, 8H), 2.78-2.38 (m, 2H), 2.18-1.70 (m, 5H).

【0350】

実施例5(80)

4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)安息香酸

【化195】



TLC: Rf 0.46 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

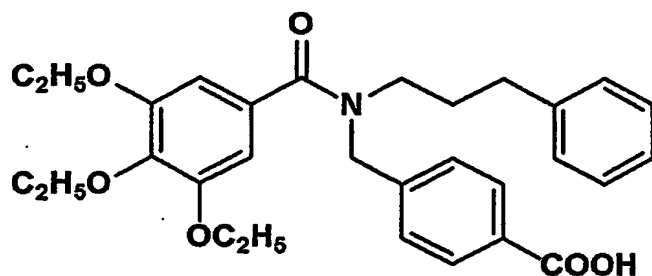
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09-8.05 (m, 2H), 7.44-6.92 (m, 7H), 6.55-6.43 (m, 3H), 4.85-4.45 (m, 2H), 3.89-3.61 (m, 6H), 3.58-3.10 (m, 2H), 2.78-2.35 (m, 2H), 2.08-1.75 (m, 2H).

【0351】

実施例5(81)

4-(N-(3,4,5-トリエトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)安息香酸

【化 1 9 6】



T L C : R f 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

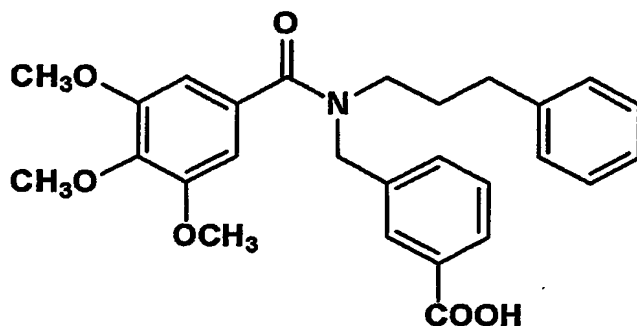
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.46-6.90 (m, 7H), 6.58 (s, 2H), 4.89-4.47 (m, 2H), 4.18-3.76 (m, 6H), 3.61-3.10 (m, 2H), 2.78-2.30 (m, 2H), 2.08-1.72 (m, 2H), 1.58-1.25 (m, 9H)。

【 0 3 5 2】

実施例 5 ( 8 2 )

3 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) 安息香酸

【化 1 9 7】



T L C : R f 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

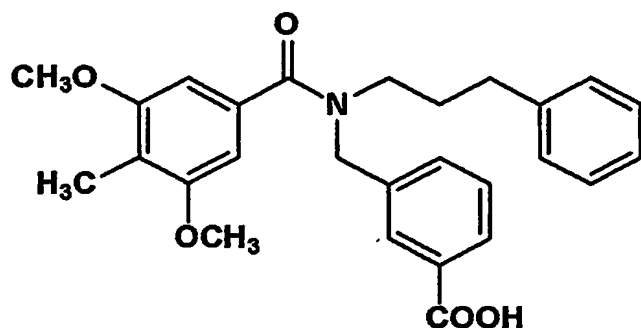
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.06-7.94 (m, 2H), 7.62-6.90 (m, 7H), 6.63 (s, 2H), 4.90-4.43 (m, 2H), 3.96-3.64 (m, 9H), 3.62-3.11 (m, 2H), 2.78-2.32 (m, 2H), 2.11-1.79 (m, 2H)。

【 0 3 5 3】

実施例 5 ( 8 3 )

3 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) 安息香酸

【化198】



TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

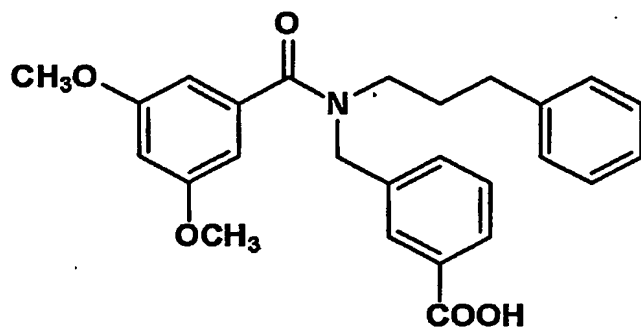
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06-7.94 (m, 2H), 7.66-6.90 (m, 7H), 6.56 (s, 2H), 4.90-4.43 (m, 2H), 3.90-3.10 (m, 8H), 2.78-2.32 (m, 2H), 2.17-1.79 (m, 5H).

【0354】

実施例5 (84)

3-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)安息香酸

【化199】



TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08-7.86 (m, 2H), 7.63-6.92 (m, 7H), 6.56-6.43 (m, 3H), 4.86-4.48 (m, 2H), 3.88-3.63 (m, 6H), 3.57-3.15 (m, 2H), 2.72-2.37 (m, 2H), 2.09-1.76 (m, 2H).

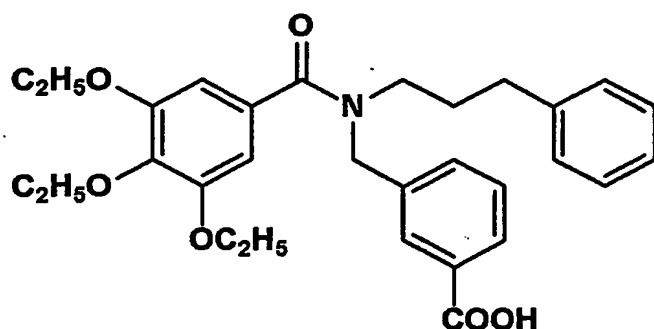
【0355】

実施例5 (85)

3-(N-(3,4,5-トリエトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェ

ニルプロピル) アミノメチル) 安息香酸

【化200】



TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

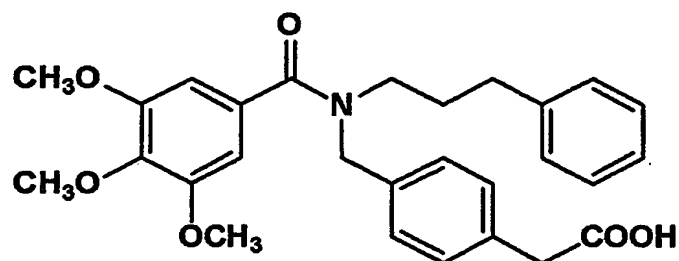
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.06-7.92 (m, 2H), 7.63-6.92 (m, 7H), 6.61 (s, 2H), 4.90-4.46 (m, 2H), 4.15-3.84 (m, 6H), 3.63-3.09 (m, 2H), 2.78-2.26 (m, 2H), 2.09-1.78 (m, 2H), 1.51-1.29 (m, 9H).

【0356】

#### 実施例5(86)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化201】



TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.89 (m, 9H), 6.58 (s, 2H), 4.69, 4.51 (s, 2H), 3.89-3.19 (m, 13H), 2.65, 2.43 (s, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H).

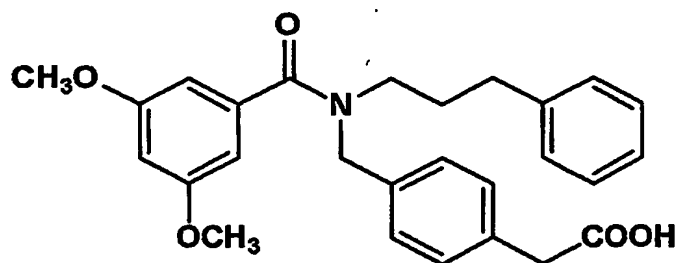
【0357】

#### 実施例5(87)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸



【化 202】



TLC : Rf 0.59 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

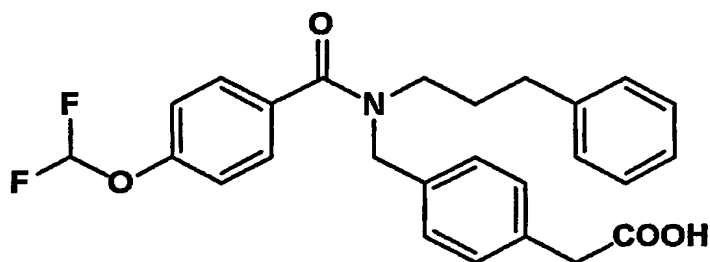
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-6.95 (m, 9H), 6.50-6.44 (m, 3H), 4.70, 4.46 (s, 2H), 3.78, 3.68 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.50, 3.16 (s, 2H), 2.64, 2.40 (s, 2H), 1.97, 1.83 (s, 2H)。

【0358】

実施例 5 (88)

(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 203】



TLC : Rf 0.57 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

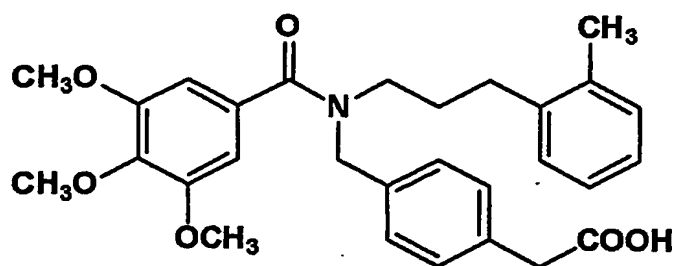
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.43-6.90 (m, 13H), 6.51 (t, J=75Hz, 1H), 4.72, 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.49, 3.14 (s, 2H), 2.64, 2.41 (s, 2H), 2.04-1.75 (m, 2H)。

【0359】

実施例 5 (89)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 204】



TLC : Rf 0.51 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

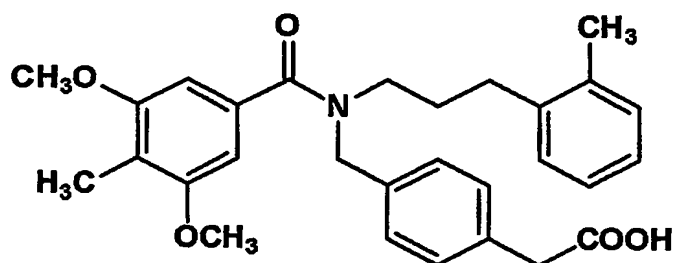
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-6.78 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.82-4.42 (m, 2H), 3.99-3.42 (m, 12H), 3.39-3.08 (m, 1H), 2.71-2.05 (m, 5H), 2.03-1.68 (m, 2H)。

【0360】

実施例 5 (90)

(4 - (N - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - (2 - メチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

【化 205】



TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

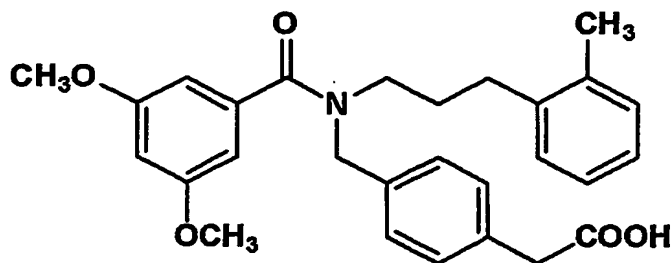
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-6.78 (m, 8H), 6.53 (s, 2H), 4.81-4.42 (m, 2H), 3.90-3.14 (m, 10H), 2.77-1.67 (m, 10H)。

【0361】

実施例 5 (91)

(4 - (N - (3, 5 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - (2 - メチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

【化206】



TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

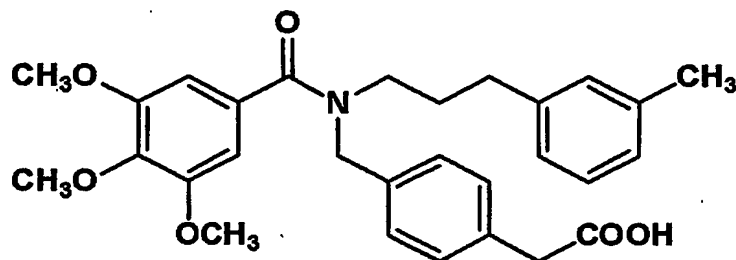
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-6.82 (m, 8H), 6.53-6.42 (m, 3H), 4.80-4.41 (m, 2H), 3.95-3.47 (m, 9H), 3.31-3.14 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.43-2.09 (m, 4H), 2.01-1.69 (m, 2H)。

【0362】

実施例5(92)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化207】



TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

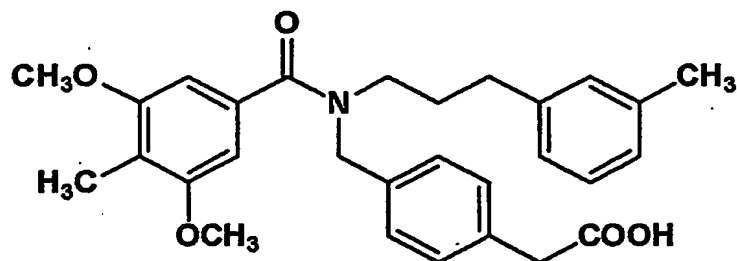
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-6.69 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.80-4.41 (m, 2H), 3.97-3.06 (m, 13H), 2.71-2.09 (m, 5H), 2.08-1.75 (m, 2H)。

【0363】

実施例5(93)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(3-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化208】



TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

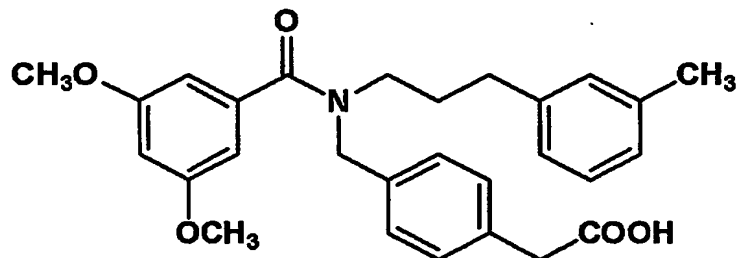
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-6.64 (m, 8H), 6.52 (m, 2H), 4.80-4.39 (m, 2H), 3.89-3.40 (m, 9H), 3.30-3.09 (m, 1H), 2.71-1.74 (m, 10H).

【0364】

実施例5(94)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化209】



TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

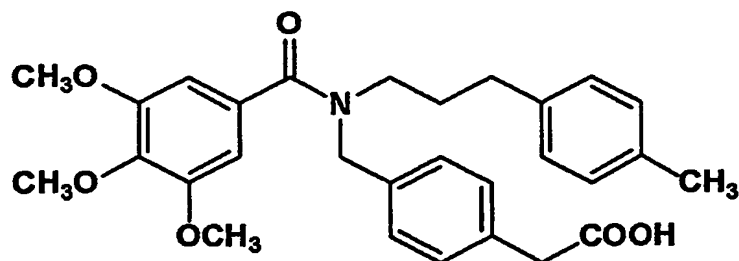
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-6.72 (m, 8H), 6.52-6.39 (m, 3H), 4.76-4.39 (m, 2H), 3.87-3.59 (m, 8H), 3.56-3.40 (m, 1H), 3.24-3.06 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 4H), 2.05-1.72 (m, 2H).

【0365】

実施例5(95)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 210】



TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

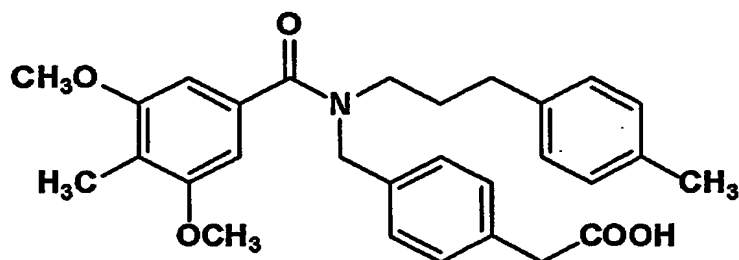
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.77 (m, 8H), 6.58 (s, 2H), 4.76-4.41 (m, 2H), 3.92-3.39 (m, 12H), 3.34-3.10 (m, 1H), 2.69-2.18 (m, 5H), 2.09-1.78 (m, 2H)。

【0366】

実施例 5 (96)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 211】



TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

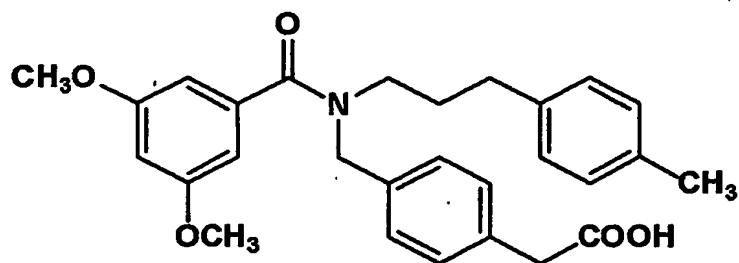
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.75 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.88-3.08 (m, 10H), 2.70-1.72 (m, 10H)。

【0367】

実施例 5 (97)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メチルフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 2 1 2】



TLC : R f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

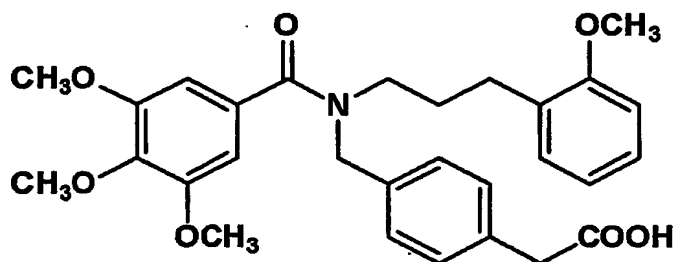
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.29-6.79 (m, 8H), 6.51-6.41 (m, 3H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.86-3.59 (m, 8H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.44-2.27 (m, 4H), 2.06-1.72 (m, 2H)。

【 0 3 6 8】

実施例 5 ( 9 8 )

( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 2 - メトキシフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 2 1 3】



TLC : R f 0.41 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

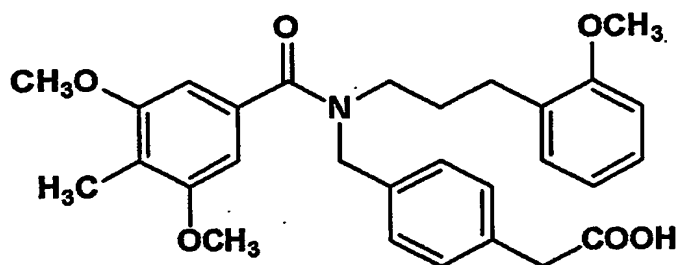
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.27-7.05 (m, 6H), 6.98-6.76 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.79-4.46 (m, 2H), 3.93-3.45 (m, 15H), 3.33-3.10 (m, 1H), 2.72-2.36 (m, 2H), 2.07-1.77 (m, 2H)。

【 0 3 6 9】

実施例 5 ( 9 9 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 2 - メトキシフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 214】



TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

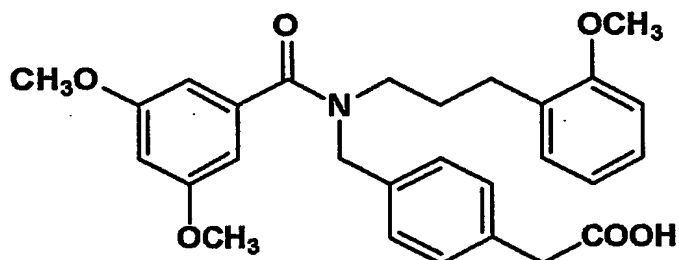
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26-7.03 (m, 6H), 6.96-6.71 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.89-3.44 (m, 12H), 3.29-3.09 (m, 1H), 2.72-2.34 (m, 2H), 2.16-1.72 (m, 5H)。

【0370】

実施例 5 (100)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 215】



TLC: Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

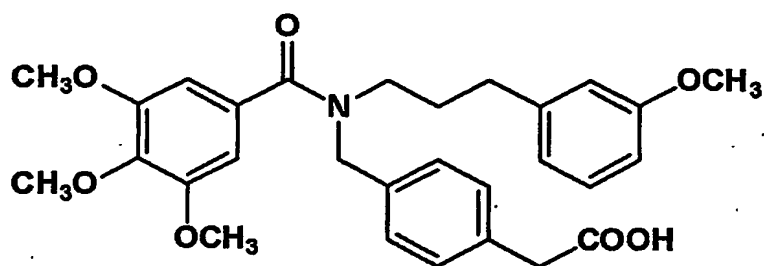
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.03 (m, 6H), 6.96-6.74 (m, 2H), 6.56-6.40 (m, 3H), 4.79-4.41 (m, 2H), 3.87-3.39 (m, 12H), 3.23-3.04 (m, 1H), 2.70-2.32 (m, 2H), 2.01-1.72 (m, 2H)。

【0371】

実施例 5 (101)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 2 1 6】



TLC : R f 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

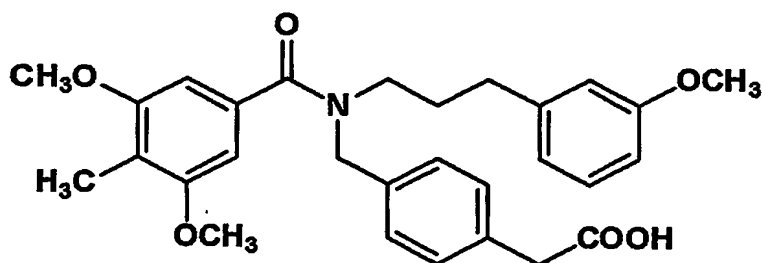
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-7.03 (m, 5H), 6.83-6.45 (m, 5H), 4.77-4.41 (m, 2H), 3.95-3.42 (m, 15H), 3.35-3.09 (m, 1H), 2.70-2.29 (m, 2H), 2.08-1.76 (m, 2H)。

【 0 3 7 2】

実施例 5 ( 1 0 2 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 2 1 7】



TLC : R f 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-7.03 (m, 5H), 6.85-6.42 (m, 5H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.88-3.39 (m, 12H), 3.33-3.07 (m, 1H), 2.72-2.23 (m, 2H), 2.14-1.70 (m, 5H)。

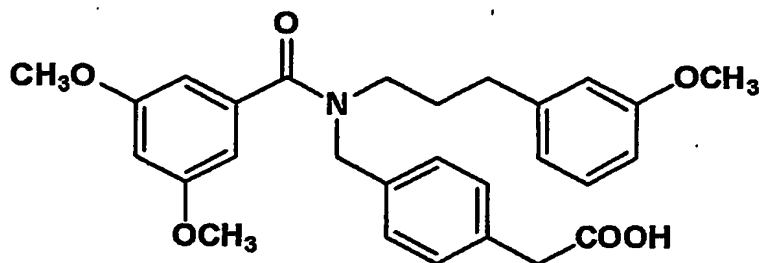
【 0 3 7 3】

実施例 5 ( 1 0 3 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸



【化 218】



TLC : Rf 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

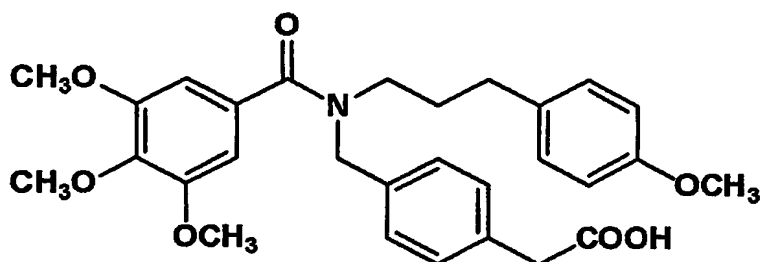
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.03 (m, 6H), 6.85-6.40 (m, 5H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.86-3.60 (m, 11H), 3.58-3.40 (m, 1H), 3.29-3.04 (m, 1H), 2.68-2.30 (m, 2H), 2.04-1.70 (m, 2H)。

【0374】

実施例 5 (104)

(4 - (N - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

【化 219】



TLC : Rf 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

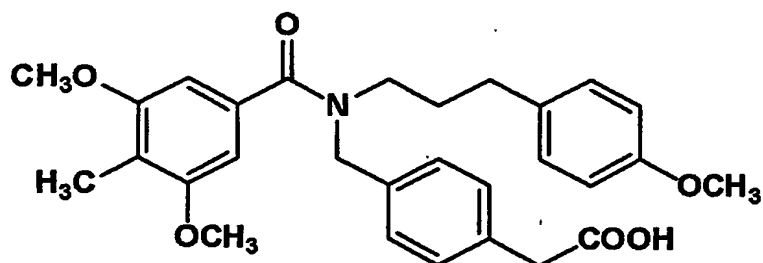
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-6.65 (m, 8H), 6.58 (s, 2H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.90-3.39 (m, 15H), 3.30-2.99 (m, 1H), 2.68-2.19 (m, 2H), 2.09-1.71 (m, 2H)。

【0375】

実施例 5 (105)

(4 - (N - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

【化 2 2 0】



T L C : R f 0.34 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

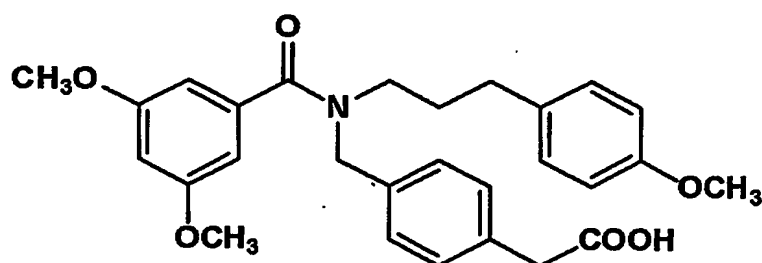
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-6.67 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.78-4.40 (m, 2H), 3.89-3.39 (m, 12H), 3.29-3.01 (m, 1H), 2.68-2.23 (m, 2H), 2.17-1.72 (m, 5H)。

【 0 3 7 6】

実施例 5 ( 1 0 6 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 2 2 1】



T L C : R f 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

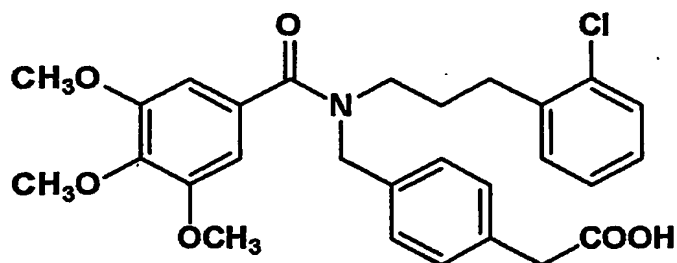
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-6.69 (m, 8H), 6.58-6.40 (m, 3H), 4.78-4.38 (m, 2H), 3.84-3.38 (m, 11H), 3.57-3.36 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.63-2.25 (m, 2H), 2.02-1.69 (m, 2H)。

【 0 3 7 7】

実施例 5 ( 1 0 7 )

( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 2 - クロロフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 222】



TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

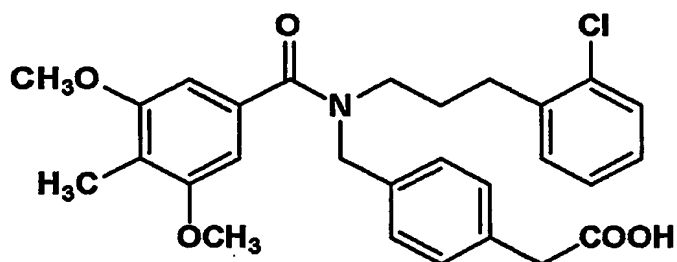
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.89 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.81-4.45 (m, 2H), 3.96-3.15 (m, 13H), 2.87-2.44 (m, 2H), 2.09-1.78 (m, 2H)。

【0378】

実施例 5 (108)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 223】



TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

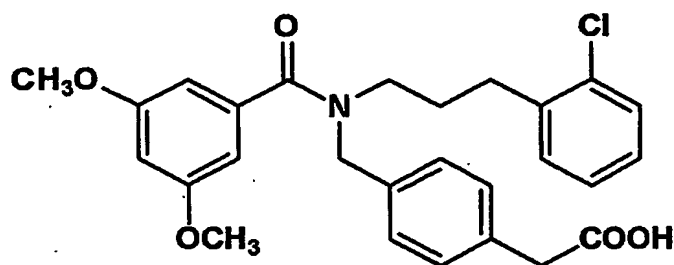
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.84 (m, 8H), 6.56-6.49 (m, 2H), 4.80-4.44 (m, 2H), 3.87-3.10 (m, 10H), 2.90-2.34 (m, 2H), 2.11-1.75 (m, 5H)。

【0379】

実施例 5 (109)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 2 2 4】



T L C : R f 0.54 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

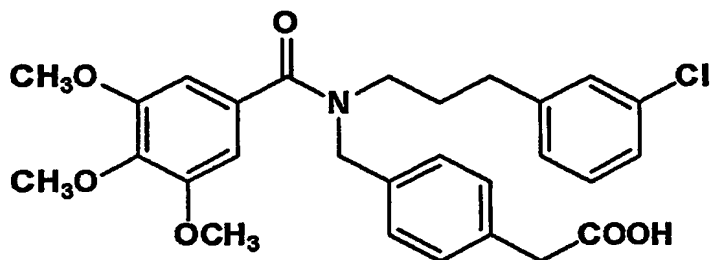
N M R (C D C l <sub>3</sub>) : δ 7.37-6.90 (m, 8H), 6.55-6.42 (m, 3H), 4.79-4.43 (m, 2H), 3.86-3.14 (m, 10H), 2.83-2.45 (m, 2H), 2.04-1.76 (m, 2H)。

【 0 3 8 0】

実施例 5 ( 1 1 0 )

( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - クロロフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 2 2 5】



T L C : R f 0.54 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

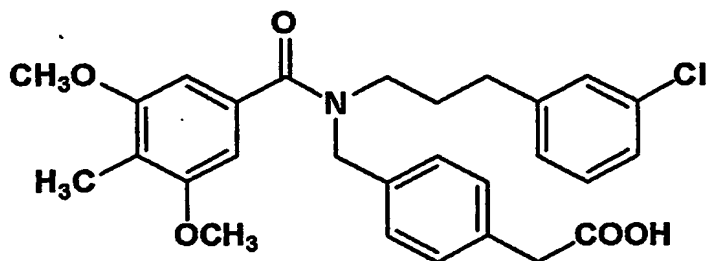
N M R (C D C l <sub>3</sub>) : δ 7.32-6.80 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.80-4.45 (m, 2H), 3.96-3.11 (m, 13H), 2.73-2.27 (m, 2H), 2.08-1.74 (m, 2H)。

【 0 3 8 1】

実施例 5 ( 1 1 1 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - クロロフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 226】



TLC: Rf 0.53 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

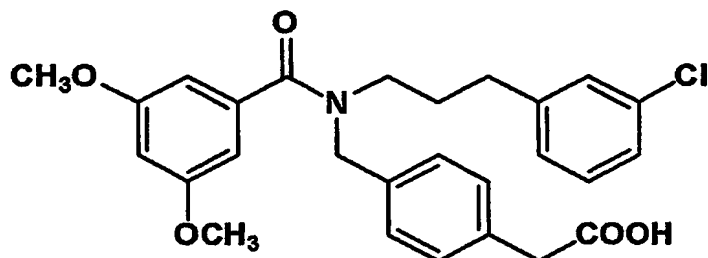
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-6.74 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.82-3.12 (m, 10H), 2.74-1.68 (m, 7H)。

【0382】

実施例 5 (112)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 227】



TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.79 (m, 8H), 6.49 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.75-4.42 (m, 2H), 3.86-3.61 (m, 8H), 3.63-3.08 (m, 2H), 2.69-2.29 (m, 2H), 2.02-1.70 (m, 2H)。

【0383】

実施例 5 (113)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

COc1cc(OC)c(OC)cc1C(=O)N(CCCc1ccc(CCC(=O)O)cc1)CCc1ccc(Cl)cc1

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-6.77 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.76-4.39 (m, 2H), 3.97-3.06 (m, 13H), 2.73-1.71 (m, 4H).



(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(4-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

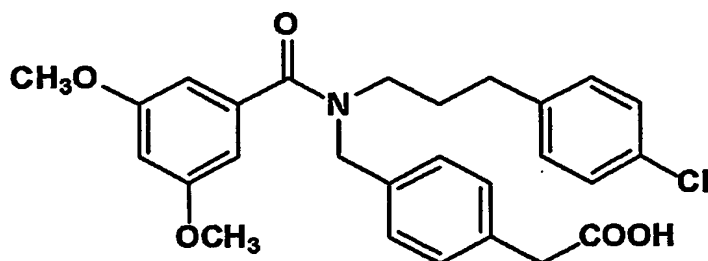
COc1cc(C)c(OC)cc1C(=O)N(CCCc2ccccc2Cc3ccccc3C(=O)O)Cc4ccccc4Cl

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.30–6.76 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.77–4.43 (m, 2H), 3.87–2.97 (m, 10H), 2.69–2.24 (m, 2H), 2.14–1.70 (m, 5H).

### 实施例 5 (1 1 5)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-クロロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 230】



TLC: Rf 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

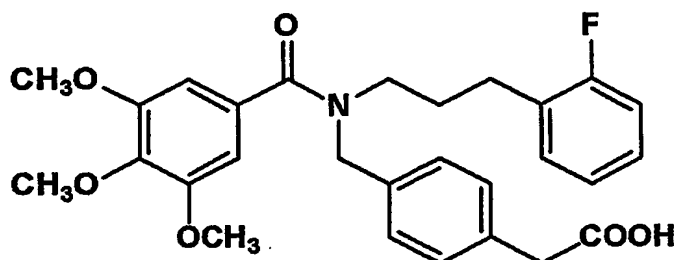
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-6.80 (m, 8H), 6.54-6.42 (m, 3H), 4.77-4.42 (m, 2H), 3.85-3.61 (m, 8H), 3.54-3.07 (m, 2H), 2.67-2.29 (m, 2H), 2.01-1.71 (m, 2H)。

【0386】

実施例 5 (116)

(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(2-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 231】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

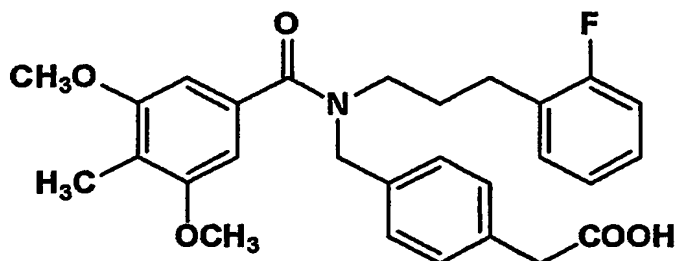
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-6.85 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.78-4.42 (m, 2H), 3.94-3.41 (m, 12H), 3.22 (m, 1H), 2.79-2.36 (m, 2H), 2.08-1.77 (m, 2H)。

【0387】

実施例 5 (117)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(2-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 2 3 2】



T L C : R f 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

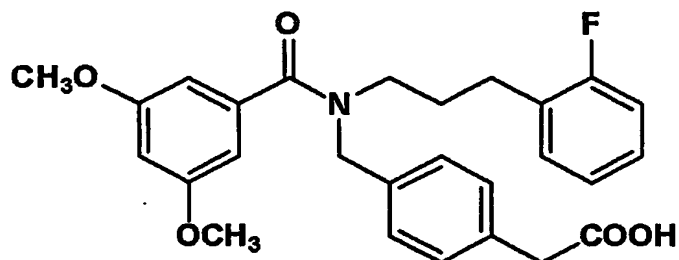
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-6.82 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.78-4.42 (m, 2H), 3.89-3.41 (m, 9H), 3.20 (m, 1H), 2.77-2.34 (m, 2H), 2.11-1.75 (m, 5H)。

【 0 3 8 8】

実施例 5 ( 1 1 8 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 2 3 3】



T L C : R f 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-6.87 (m, 8H), 6.57-6.40 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.83-3.59 (m, 8H), 3.51 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.05-1.76 (m, 2H)。

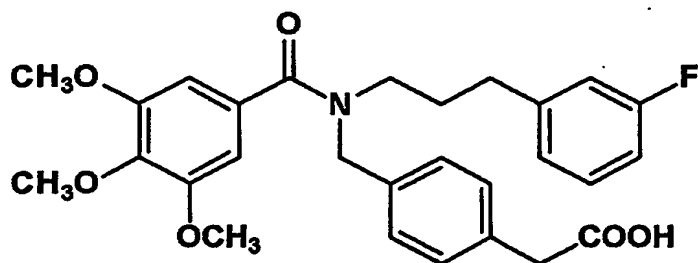
【 0 3 8 9】

実施例 5 ( 1 1 9 )

( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸



【化 234】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

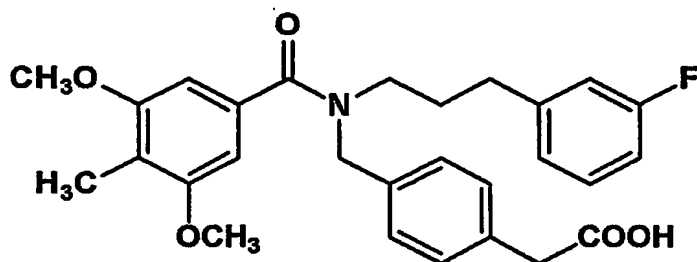
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.64 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.81-4.42 (m, 2H), 3.92-3.06 (m, 13H), 2.78-2.23 (m, 2H), 2.10-1.71 (m, 2H).

【0390】

実施例 5 (120)

(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 235】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

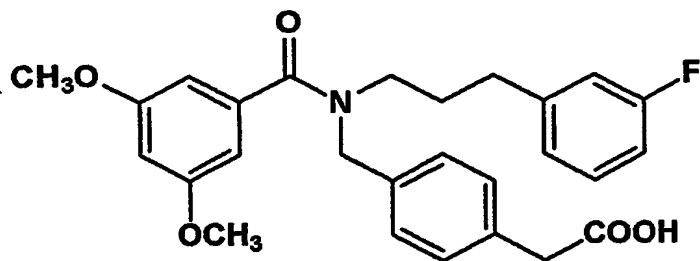
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.57 (m, 8H), 6.52 (s, 2H), 4.81-4.42 (m, 2H), 3.89-3.32 (m, 9H), 3.20 (m, 1H), 2.74-2.25 (m, 2H), 2.12-1.64 (m, 5H).

【0391】

実施例 5 (121)

(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(3-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 236】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

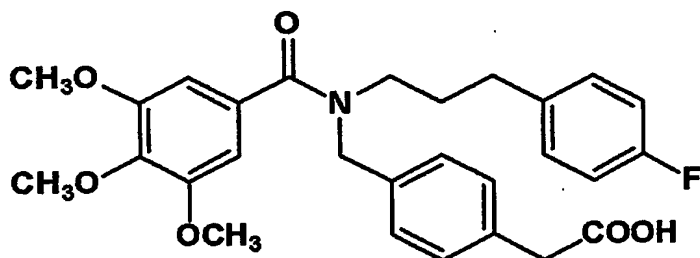
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-6.55 (m, 8H), 6.53-6.40 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.84-3.59 (m, 8H), 3.49 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.02-1.70 (m, 2H)。

【0392】

実施例 5 (122)

(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 237】



TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

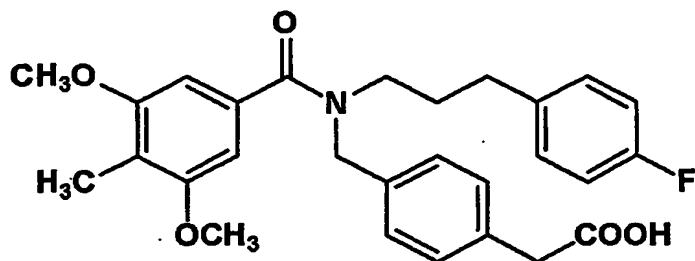
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-6.80 (m, 8H), 6.59 (s, 2H), 4.79-4.38 (m, 2H), 3.91-3.37 (m, 12H), 3.20 (m, 1H), 2.72-2.20 (m, 2H), 2.04-1.69 (m, 2H)。

【0393】

実施例 5 (123)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 238】



TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

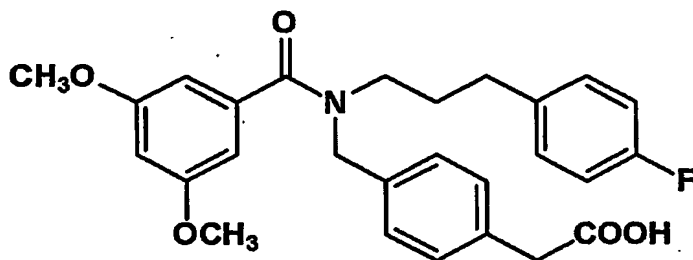
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-6.79 (m, 8H), 6.51 (s, 2H), 4.78-4.41 (m, 2H), 3.89-3.37 (m, 9H), 3.19 (m, 1H), 2.70-2.22 (m, 2H), 2.16-1.67 (m, 5H)。

【0394】

実施例 5 (124)

(4 - (N - (3, 5 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

【化 239】



TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

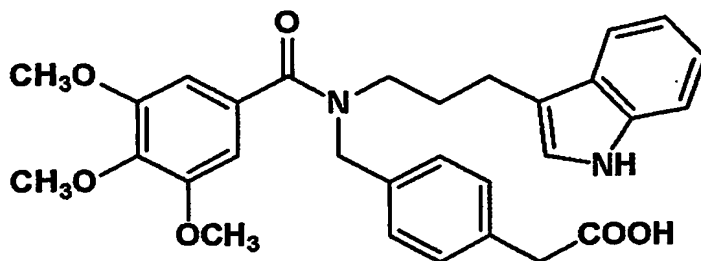
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-6.79 (m, 8H), 6.55-6.40 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.83-3.54 (m, 8H), 3.47 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.01-1.68 (m, 2H)。

【0395】

実施例 5 (125)

(4 - (N - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - (インドール-3-イル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

【化 240】



TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

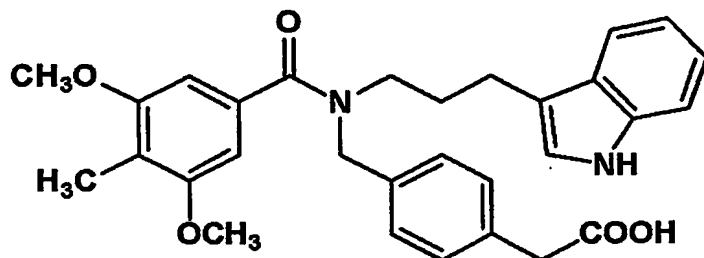
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02 (s, 1H), 7.63-6.87 (m, 9H), 6.59 (s, 2H), 4.76-4.41 (m, 2H), 3.83-3.16 (m, 13H), 2.85-1.74 (m, 4H)。

【0396】

実施例 5 (126)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-(インドール-3-イル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 241】



TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

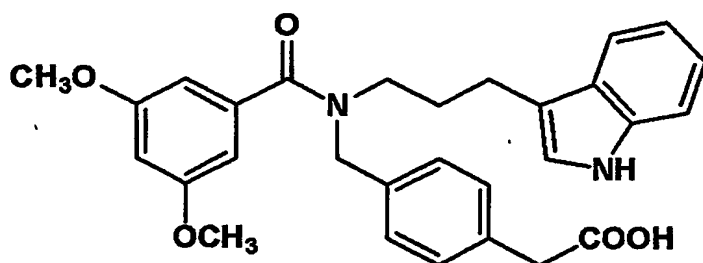
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08-7.93 (m, 1H), 7.62-6.86 (m, 9H), 6.54 (s, 2H), 4.77-4.42 (m, 2H), 3.79-3.16 (m, 10H), 2.85-2.47 (m, 2H), 2.14-1.81 (m, 5H)。

【0397】

実施例 5 (127)

(4-(N-(3, 5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(インドール-3-イル)プロピル)アミノメチル)フェニル)酢酸

【化 2 4 2】



T L C : R f 0.46 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

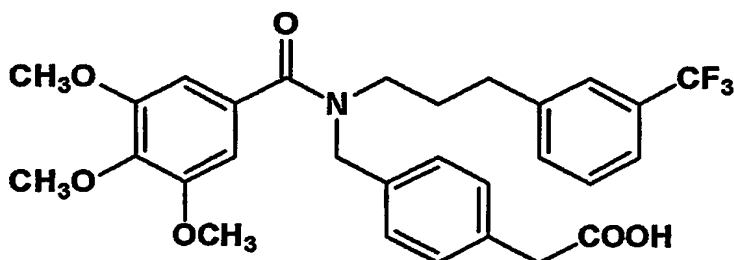
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.06-7.93 (m, 1H), 7.62-6.99, 6.95-6.87, 6.66-6.57 (m, 9H), 6.52-6.45 (m, 3H), 4.74-4.39 (m, 2H), 3.79-3.17 (m, 10H), 2.84-2.47 (m, 2H), 2.12-1.80 (m, 2H)。

【 0 3 9 8】

実施例 5 ( 1 2 8 )

( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 2 4 3】



T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

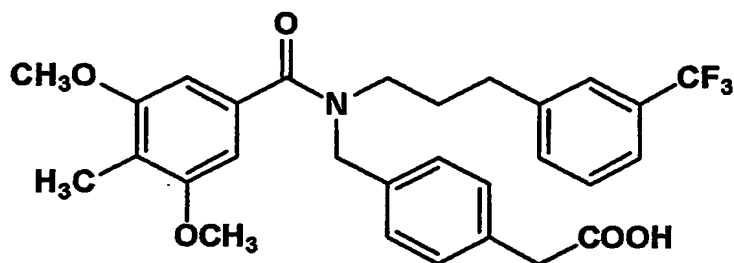
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.48-7.07 (m, 8H), 6.60 (s, 2H), 4.79-4.43 (m, 2H), 3.90-3.39 (m, 12H), 3.22 (m, 1H), 2.79-2.35 (m, 2H), 2.09-1.74 (m, 2H)。

【 0 3 9 9】

実施例 5 ( 1 2 9 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 2 4 4】



T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

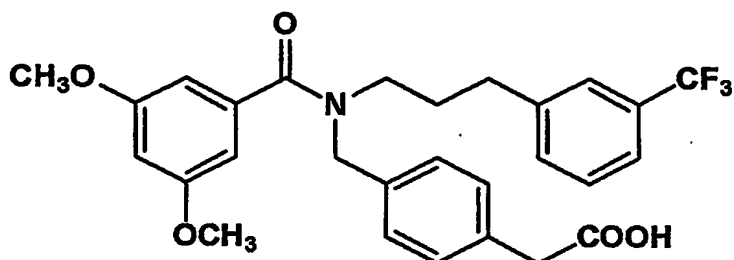
N M R (C D C l <sub>3</sub>) : δ 7.51-7.07 (m, 8H), 6.53 (s, 2H), 4.80-4.43 (m, 2H), 3.90-3.39 (m, 9H), 3.22 (m, 1H), 2.79-2.36 (m, 2H), 2.19-1.77 (m, 5H)。

【 0 4 0 0】

実施例 5 ( 1 3 0 )

( 4 - ( N - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 2 4 5】



T L C : R f 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

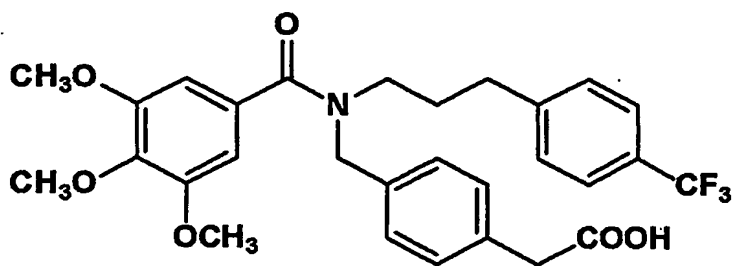
N M R (C D C l <sub>3</sub>) : δ 7.52-7.03 (m, 8H), 6.54-6.41 (m, 3H), 4.66 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.83-3.61 (m, 8H), 3.50 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.02-1.56 (m, 2H)。

【 0 4 0 1】

実施例 5 ( 1 3 1 )

( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 酢酸

【化 246】



TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

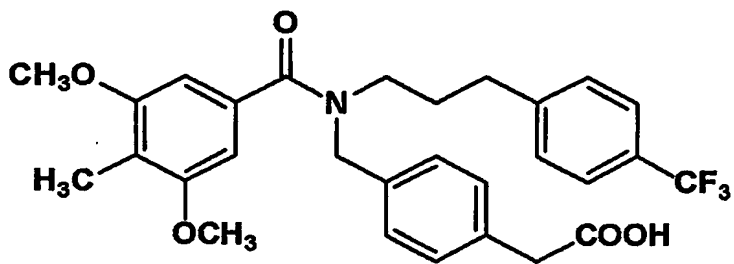
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.58-7.00 (m, 8H), 6.60 (s, 2H), 4.80-4.43 (m, 2H), 3.96-3.60 (m, 11H), 3.59-3.09 (m, 2H), 2.81-2.40 (m, 2H), 2.19-1.79 (m, 2H)。

【0402】

実施例 5 (132)

(4 - (N - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

【化 247】



TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

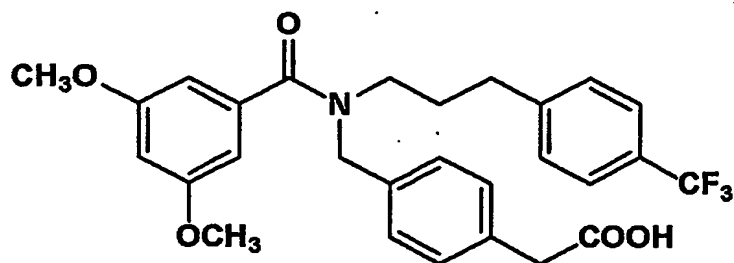
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.59-6.95 (m, 8H), 6.53 (s, 2H), 4.80-4.37 (m, 2H), 3.90-3.32 (m, 9H), 3.21 (m, 1H), 2.79-2.34 (m, 2H), 2.16-1.70 (m, 5H)。

【0403】

実施例 5 (133)

(4 - (N - (3, 5 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 酢酸

【化 248】



TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

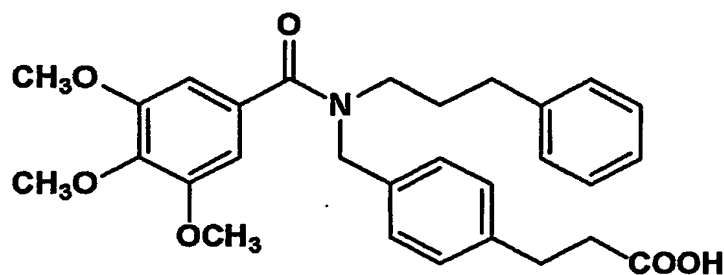
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.59-6.96 (m, 8H), 6.54-6.40 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 8H), 3.49 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.06-1.75 (m, 2H)。

【0404】

実施例 5 (134)

3-(4-(N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)プロパン酸

【化 249】



TLC : Rf 0.53 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.36-6.85 (m, 9H), 6.60 (s, 2H), 4.78-4.41 (m, 2H), 3.97-3.03 (m, 11H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.73-2.31 (m, 4H), 2.09-1.74 (m, 2H)。

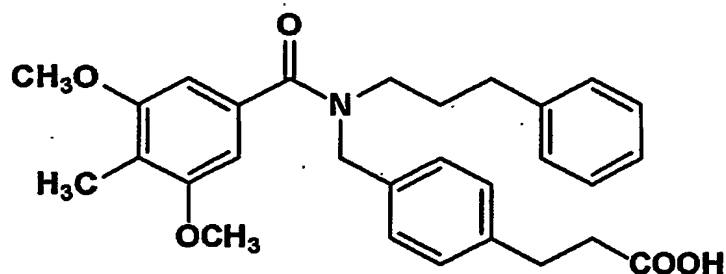
【0405】

実施例 5 (135)

3-(4-(N-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)プロパン酸



【化 250】



TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

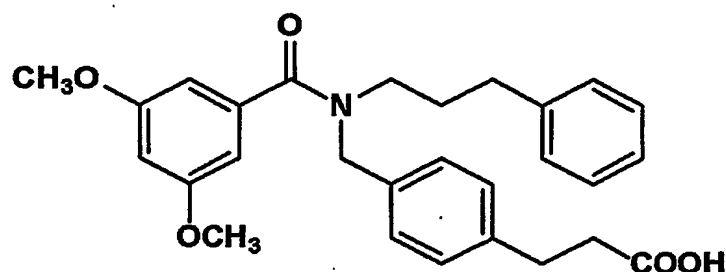
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-6.84 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.77-4.41 (m, 2H), 3.90-3.38 (m, 7H), 3.34-3.09 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.76-2.52 (m, 3H), 2.52-2.32 (m, 1H), 2.17-1.66 (m, 5H)。

【0406】

実施例 5 (136)

3-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)プロパン酸

【化 251】



TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

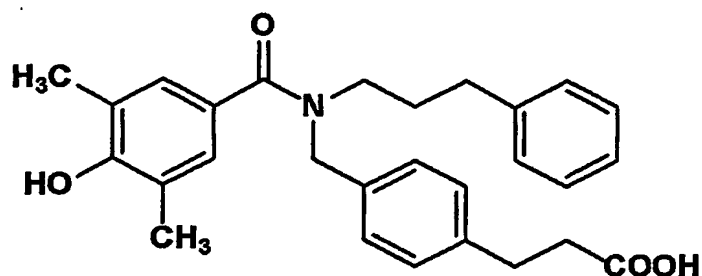
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-6.89 (m, 9H), 6.57-6.41 (m, 3H), 4.75-4.38 (m, 2H), 3.86-3.59 (m, 6H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.29-3.05 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.75-2.51 (m, 3H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.08-1.73 (m, 2H)。

【0407】

実施例 5 (137)

3-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)プロパン酸

【化 2 5 2】



TLC : R f 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

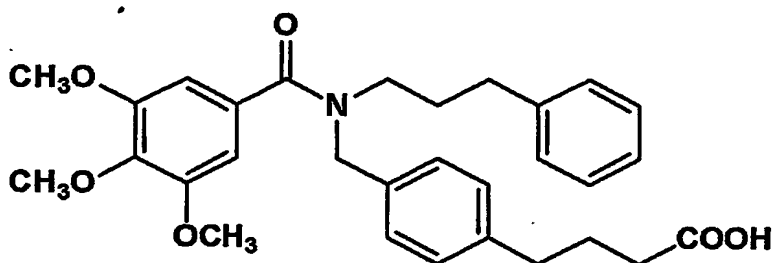
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.36-6.88 (m, 11H), 4.78-4.40 (m, 2H), 3.57-3.09 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.71-2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.00-1.72 (m, 2H)。

【0 4 0 8】

実施例 5 (1 3 8)

4 - (4 - (N - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) ブタン酸

【化 2 5 3】



TLC : R f 0.64 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

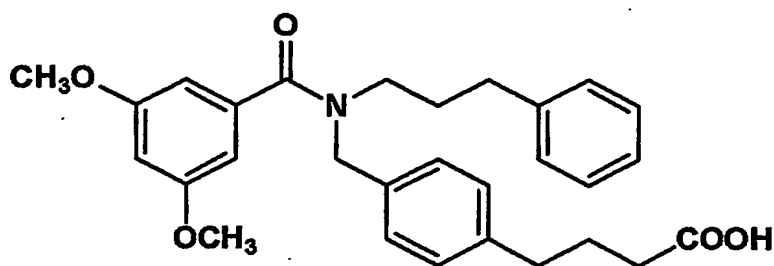
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-6.90 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.79-4.42 (m, 2H), 3.98-3.11 (m, 11H), 2.79-2.27 (m, 6H), 2.10-1.78 (m, 4H)。

【0 4 0 9】

実施例 5 (1 3 9)

4 - (4 - (N - (3, 5 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) ブタン酸

【化 254】



TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

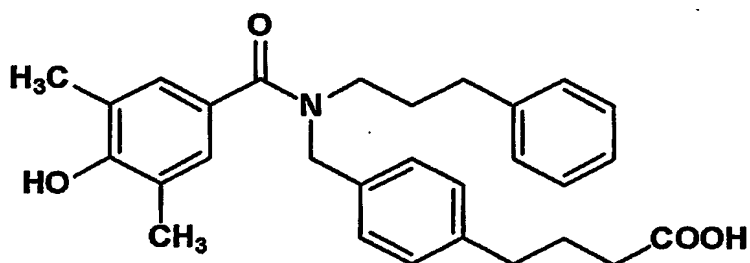
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-6.92 (m, 9H), 6.51 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.70-4.45 (m, 2H), 3.78, 3.70 (s, 6H), 3.56-3.43, 3.24-3.09 (m, 2H), 2.69-2.34 (m, 6H), 2.04-1.75 (m, 4H)。

【0410】

実施例 5 (140)

4-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)ブタン酸

【化 255】



TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

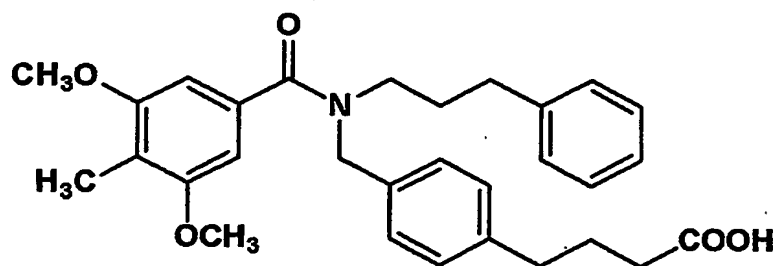
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-6.88 (m, 11H), 4.76-4.40 (m, 2H), 3.56-3.09 (m, 2H), 2.68-2.34 (m, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.00-1.74 (m, 4H)。

【0411】

実施例 5 (141)

4-(4-(N-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)ブタン酸

【化 256】



TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.83 (m, 9H), 6.54 (s, 2H), 4.78-4.39 (m, 2H), 3.87-3.03 (m, 8H), 2.75-2.52 (m, 3H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.14-1.72 (m, 7H).

【0412】

実施例 6 (1) ~ 6 (127)

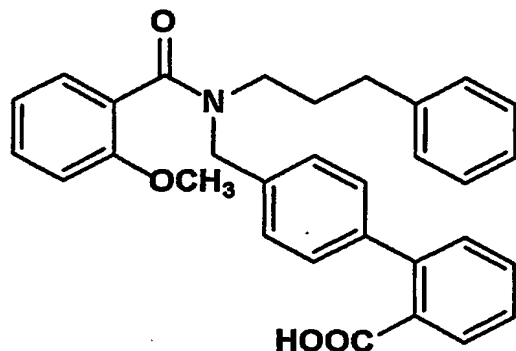
参考例 1 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物を、3-フェニルプロピルアミンまたは相当するアミン化合物を用いて、参考例 3 → 実施例 4 → 実施例 5 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

【0413】

実施例 6 (1)

2-(4-(N-(2-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 257】



HPLC 保持時間 (分): 4.06;

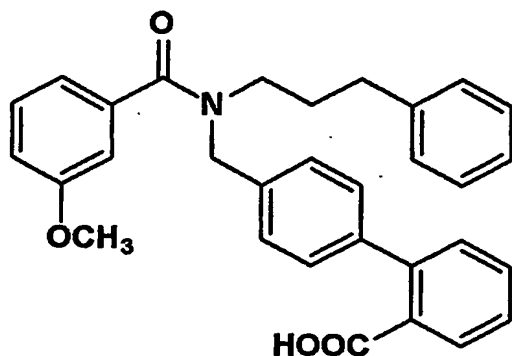
Mass データ: 959 (2M+H)<sup>+</sup>, 480 (M+H)<sup>+</sup>.

【0414】

実施例 6 (2)

2-(4-(N-(3-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 258】



HPLC 保持時間 (分) : 4.09 ;

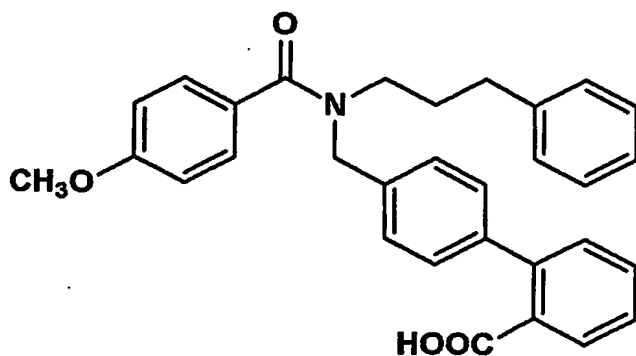
Mass データ : 959 (2M+H)<sup>+</sup>, 480 (M+H)<sup>+</sup>。

【0415】

実施例 6 (3)

2-(4-(N-(4-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 259】



HPLC 保持時間 (分) : 4.07 ;

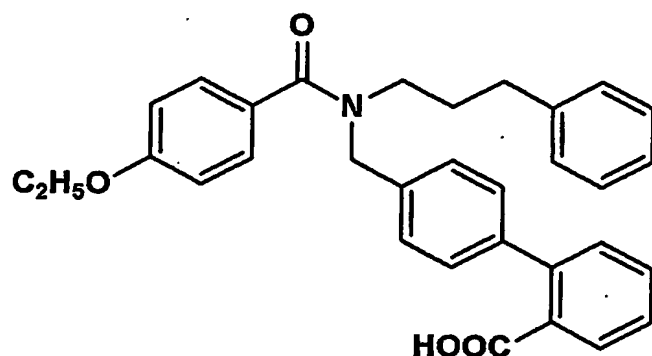
Mass データ : 959 (2M+H)<sup>+</sup>, 480 (M+H)<sup>+</sup>。

【0416】

実施例 6 (4)

2-(4-(N-(4-エトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 260】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

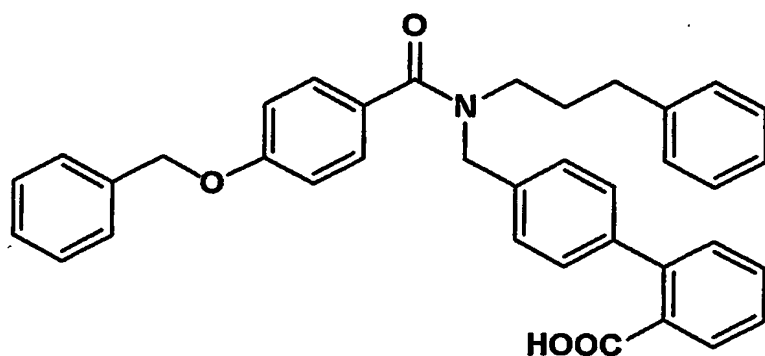
Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

【0417】

実施例 6 (5)

2-(4-(N-(4-ベンジルオキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 261】



HPLC 保持時間 (分) : 4.33 ;

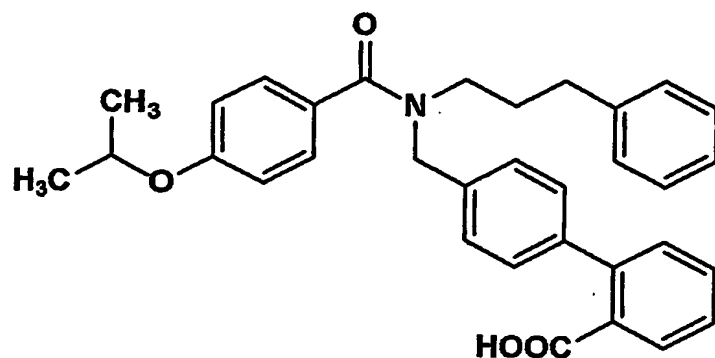
Mass データ : 556 (M+H)<sup>+</sup>.

【0418】

実施例 6 (6)

2-(4-(N-(4-イソプロピルオキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 262】



HPLC 保持時間 (分) : 4.24 ;

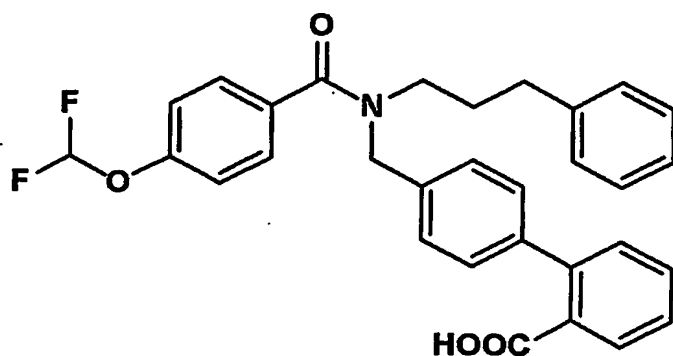
Mass データ : 508 (M+H)<sup>+</sup>.

【0419】

実施例 6 (7)

2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 263】



HPLC 保持時間 (分) : 4.12 ;

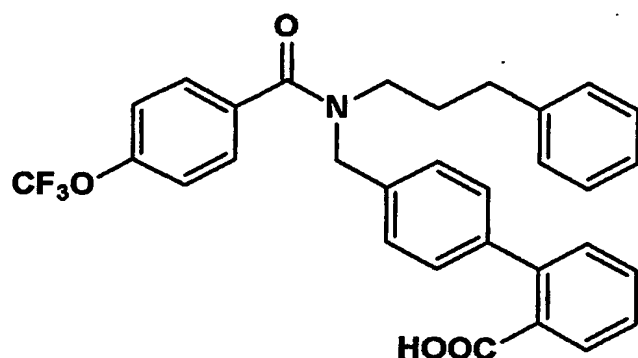
Mass データ : 516 (M+H)<sup>+</sup>.

【0420】

実施例 6 (8)

2-(4-(N-(4-トリフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 264】



HPLC 保持時間 (分) : 4.27 ;

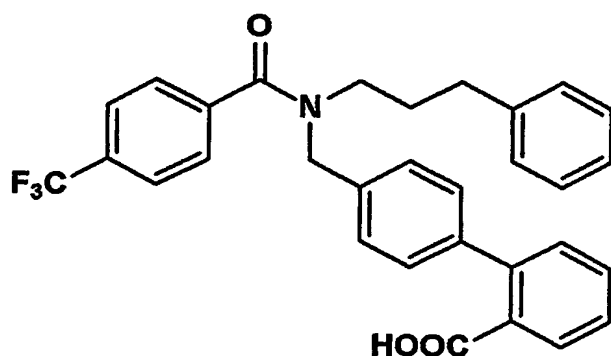
Mass データ : 534 (M+H)<sup>+</sup>.

【0421】

実施例 6 (9)

2 - (4 - (N - (4 - トリフルオロメチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 265】



HPLC 保持時間 (分) : 4.25 ;

Mass データ : 518 (M+H)<sup>+</sup>.

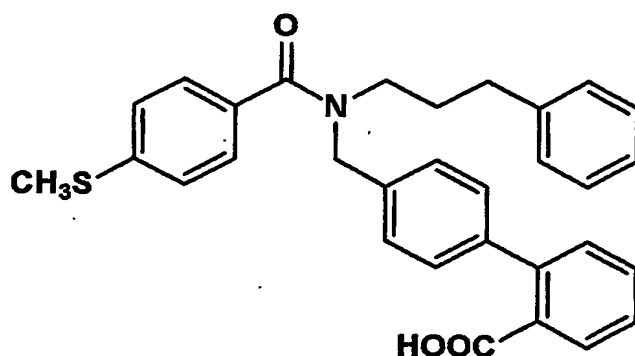
【0422】

実施例 6 (10)

2 - (4 - (N - (4 - メチルチオフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸



【化 266】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

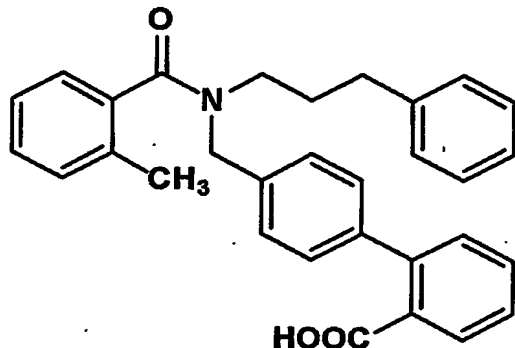
Mass データ : 991 (2M+H)<sup>+</sup>, 496 (M+H)<sup>+</sup>.

【0423】

実施例 6 (11)

2-(4-(N-(2-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 267】



HPLC 保持時間 (分) : 4.14 ;

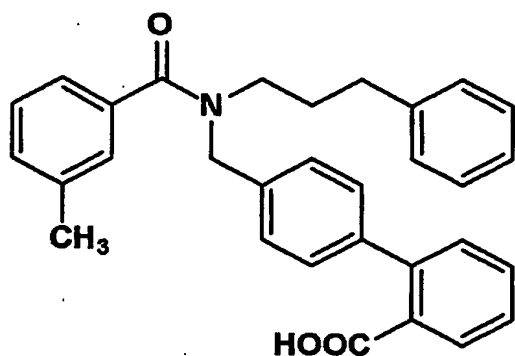
Mass データ : 927 (2M+H)<sup>+</sup>, 464 (M+H)<sup>+</sup>.

【0424】

実施例 6 (12)

2-(4-(N-(3-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 268】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

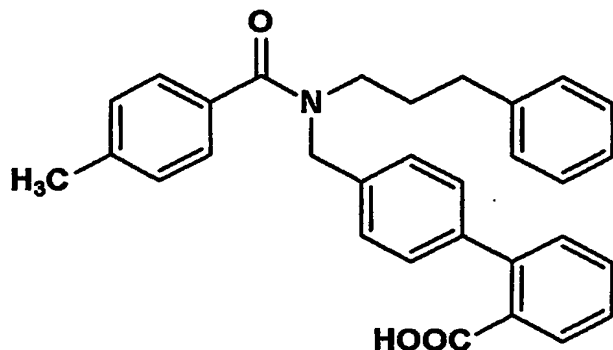
Mass データ : 927  $(2M+H)^+$ , 464  $(M+H)^+$ .

【0425】

実施例 6 (13)

2-(4-(N-(4-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 269】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

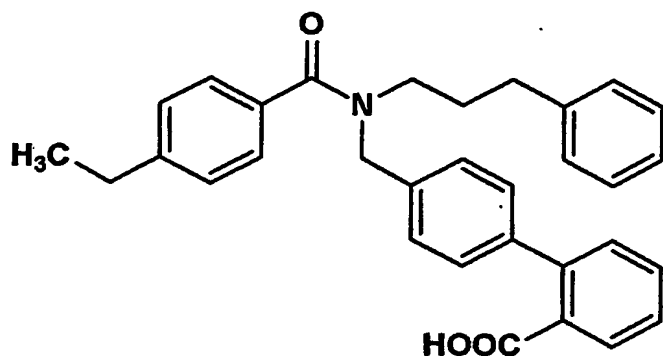
Mass データ : 927  $(2M+H)^+$ , 464  $(M+H)^+$ .

【0426】

実施例 6 (14)

2-(4-(N-(4-エチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 2 7 0】



H P L C 保持時間 (分) : 4.26 ;

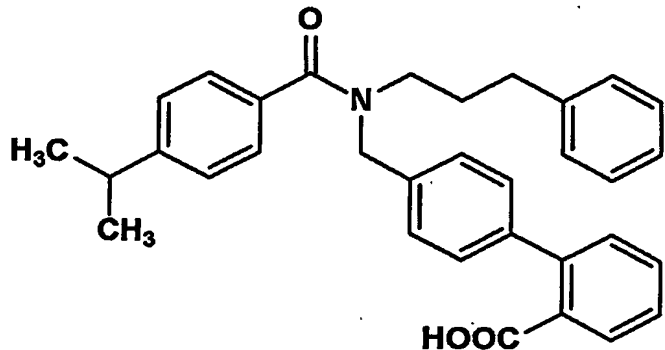
M a s s データ : 955 (2M+H)<sup>+</sup>, 478 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 4 2 7】

実施例 6 ( 1 5 )

2 - ( 4 - ( N - ( 4 - イソプロピルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 2 7 1】



H P L C 保持時間 (分) : 4.35 ;

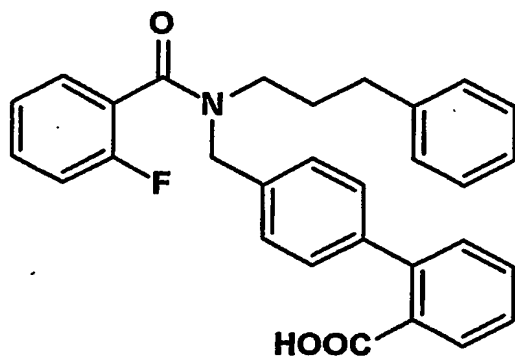
M a s s データ : 983 (2M+H)<sup>+</sup>, 492 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 4 2 8】

実施例 6 ( 1 6 )

2 - ( 4 - ( N - ( 2 - フルオロフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 2 7 2】



H P L C 保持時間 (分) : 4.10 ;

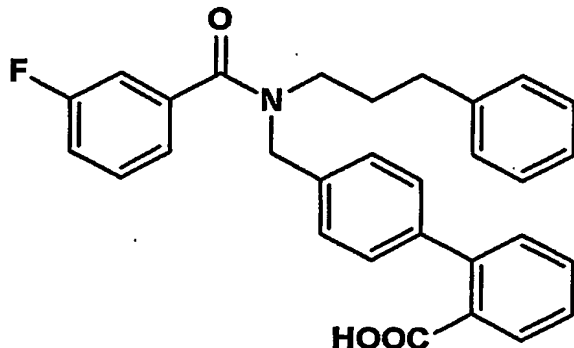
M a s s データ : 935 (2M+H)<sup>+</sup>, 468 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 4 2 9】

実施例 6 ( 1 7 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 - フルオロフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 2 7 3】



H P L C 保持時間 (分) : 4.11 ;

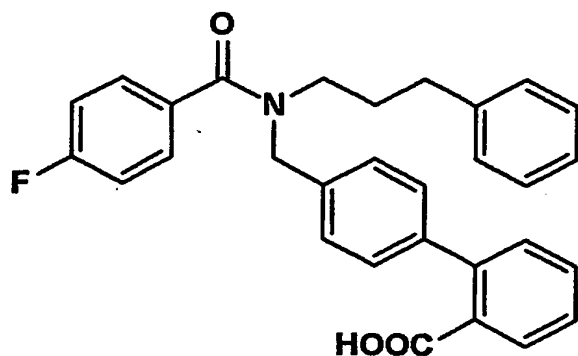
M a s s データ : 935 (2M+H)<sup>+</sup>, 468 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 4 3 0】

実施例 6 ( 1 8 )

2 - ( 4 - ( N - ( 4 - フルオロフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 274】



HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

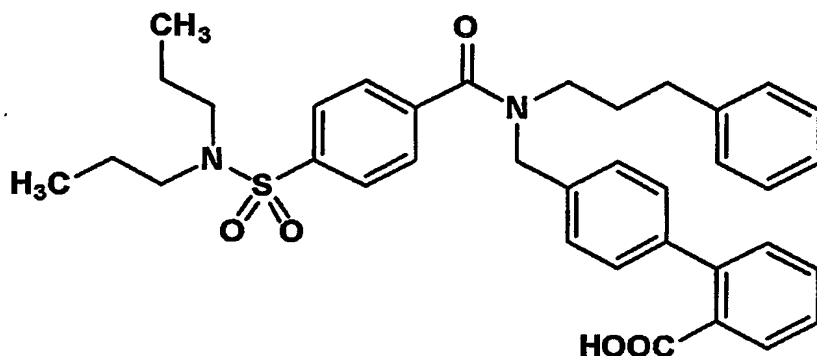
Mass データ : 935 (2M+H)<sup>+</sup>, 468 (M+H)<sup>+</sup>.

【0431】

実施例 6 (19)

2-(4-(N-(4-(N-(3-フェニルプロピル)アミノスルホニル)フェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 275】



HPLC 保持時間 (分) : 4.28 ;

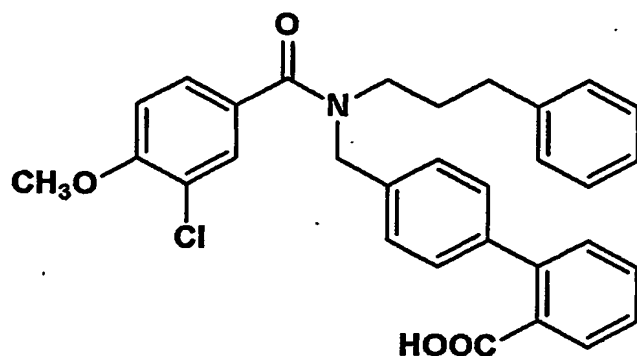
Mass データ : 613 (M+H)<sup>+</sup>.

【0432】

実施例 6 (20)

2-(4-(N-(4-(N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)カルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 2 7 6】



H P L C 保持時間 (分) : 4.16 ;

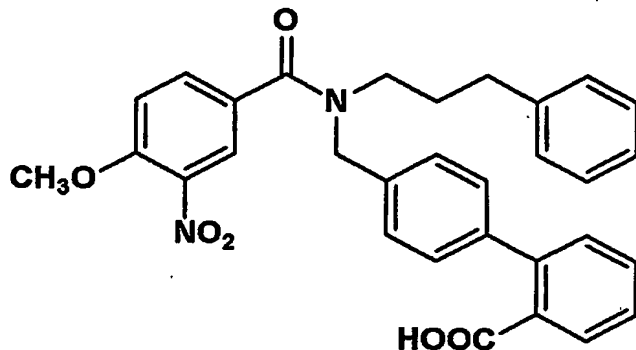
M a s s データ : 514 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 4 3 3】

実施例 6 ( 2 1 )

2 - ( 4 - ( N - ( 4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 2 7 7】



H P L C 保持時間 (分) : 4.03 ;

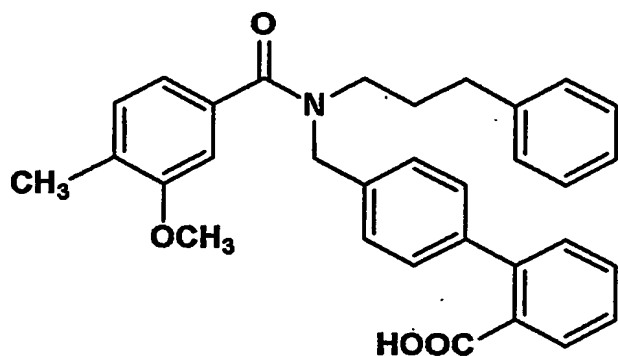
M a s s データ : 525 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 4 3 4】

実施例 6 ( 2 2 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 - メトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 278】



HPLC 保持時間 (分) : 4.22 ;

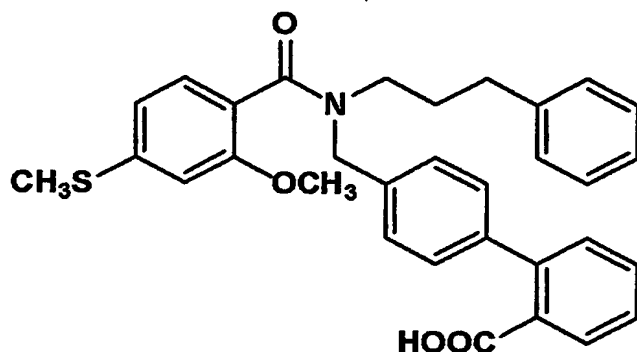
Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

【0435】

実施例 6 (23)

2 - (4 - (N - (2 - メトキシ - 4 - メチルチオフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 279】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

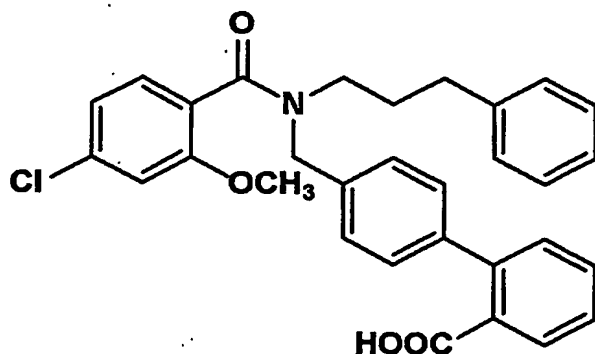
Mass データ : 526 (M+H)<sup>+</sup>.

【0436】

実施例 6 (24)

2 - (4 - (N - (2 - メトキシ - 4 - クロロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 280】



HPLC 保持時間 (分) : 4.20 ;

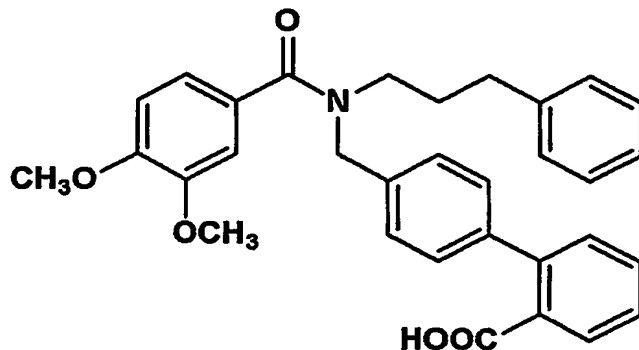
Mass データ : 514 (M+H)<sup>+</sup>。

【0437】

実施例 6 (25)

2-(4-(N-(3,4-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 281】



HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

Mass データ : 510 (M+H)<sup>+</sup>。

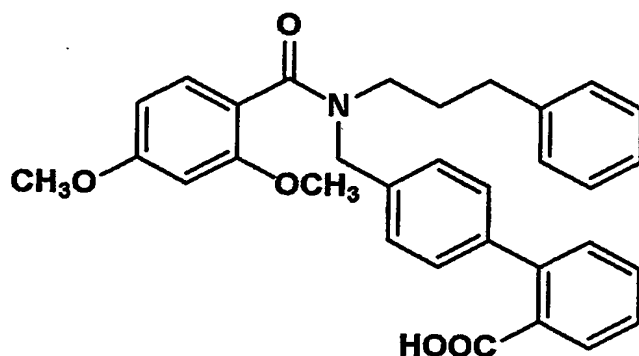
【0438】

実施例 6 (26)

2-(4-(N-(2,4-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸



【化 282】



HPLC 保持時間 (分) : 4.09 ;

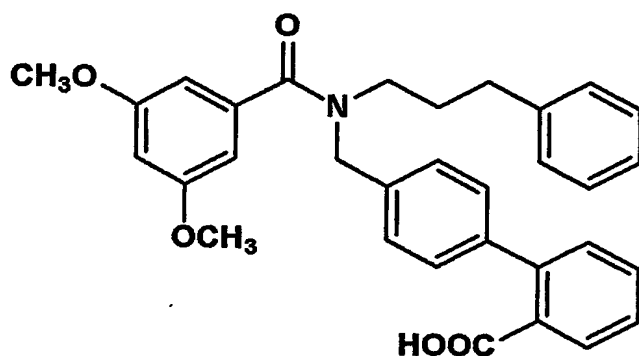
Mass データ : 510 (M+H)<sup>+</sup>.

【0439】

実施例 6 (27)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 283】



HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

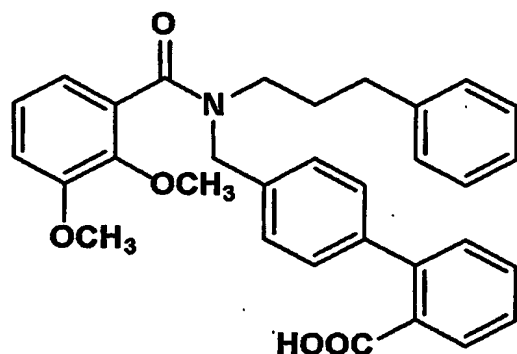
Mass データ : 510 (M+H)<sup>+</sup>.

【0440】

実施例 6 (28)

2-(4-(N-(2,3-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 284】



HPLC 保持時間 (分) : 4.07 ;

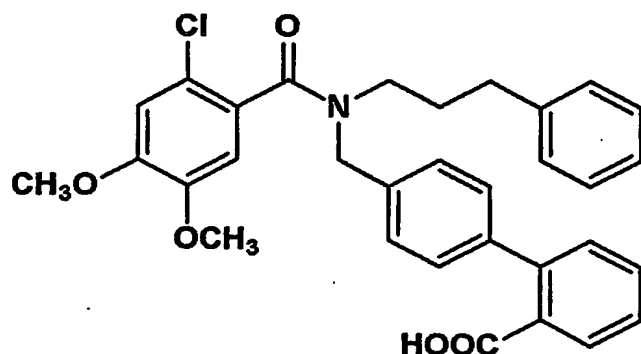
Mass データ : 510 (M+H)<sup>+</sup>。

【0441】

実施例 6 (29)

2 - (4 - (N - (2 - クロロ - 4, 5 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 285】



HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

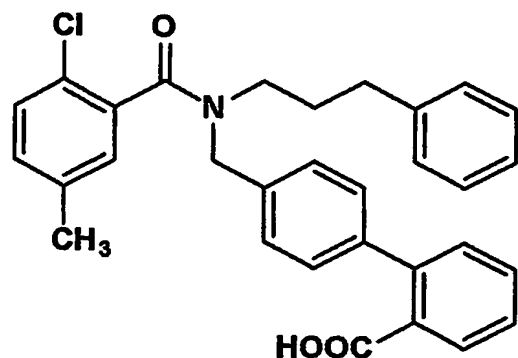
Mass データ : 544 (M+H)<sup>+</sup>。

【0442】

実施例 6 (30)

2 - (4 - (N - (2 - クロロ - 5 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 286】



HPLC 保持時間 (分) : 4.25 ;

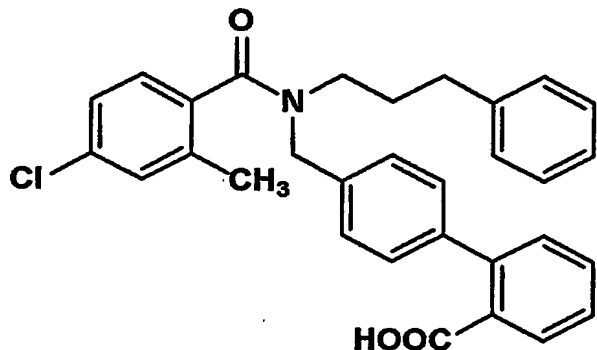
Mass データ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

【0443】

実施例 6 (31)

2-(4-(N-(2-メチル-4-クロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 287】



HPLC 保持時間 (分) : 4.27 ;

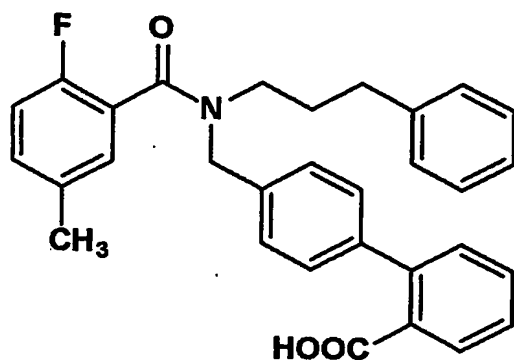
Mass データ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

【0444】

実施例 6 (32)

2-(4-(N-(2-フルオロ-5-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 288】



HPLC 保持時間 (分) : 4.17 ;

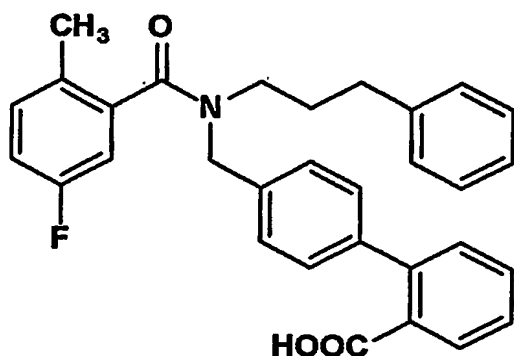
Mass データ : 963  $(2M+H)^+$ , 482  $(M+H)^+$ .

【0445】

実施例 6 (33)

2-(4-(N-(5-フルオロ-2-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 289】



HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

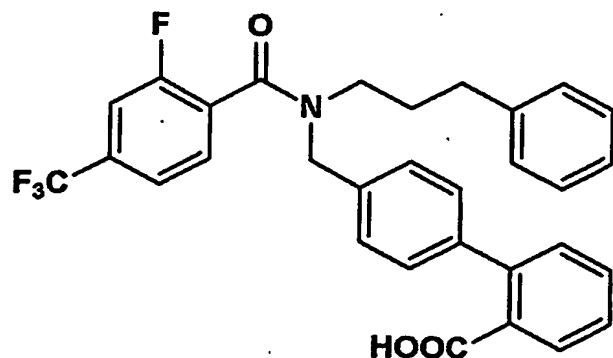
Mass データ : 963  $(2M+H)^+$ , 482  $(M+H)^+$ .

【0446】

実施例 6 (34)

2-(4-(N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 290】



HPLC 保持時間 (分) : 4.27 ;

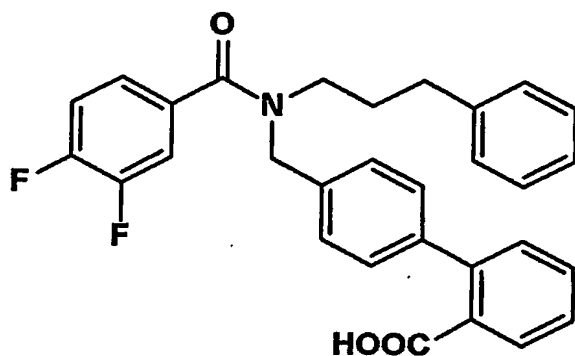
Mass データ : 536 (M+H)<sup>+</sup>。

【0447】

実施例 6 (35)

2-(4-(N-(3,4-ジフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 291】



HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

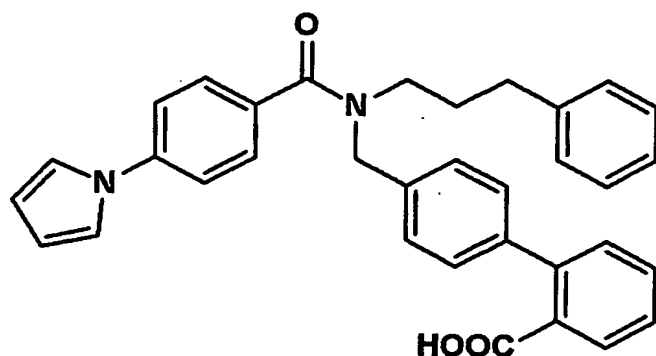
Mass データ : 971 (2M+H)<sup>+</sup>, 486 (M+H)<sup>+</sup>。

【0448】

実施例 6 (36)

2-(4-(N-(4-(ピロール-1-イル)フェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 292】



HPLC 保持時間 (分) : 4.23 ;

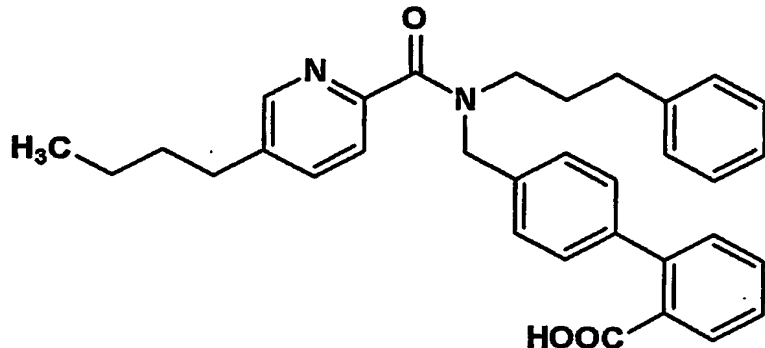
Mass データ : 515 (M+H)<sup>+</sup>。

【0449】

実施例 6 (37)

2 - (4 - (N - (5 - ブチルピリジン - 2 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 293】



HPLC 保持時間 (分) : 4.21 ;

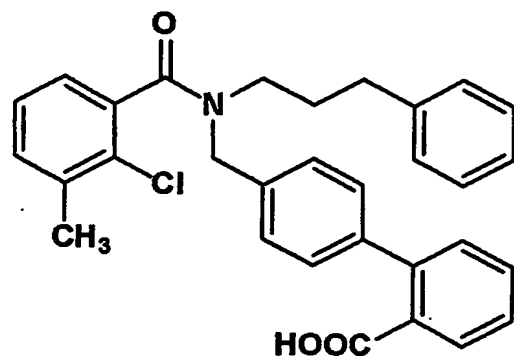
Mass データ : 507 (M+H)<sup>+</sup>。

【0450】

実施例 6 (38)

2 - (4 - (N - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 294】



HPLC 保持時間 (分) : 4.21 ;

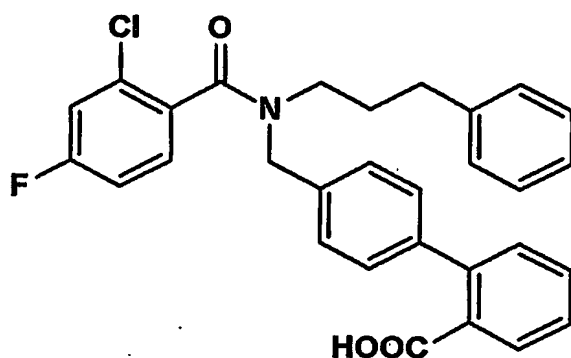
Mass データ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

【0451】

実施例 6 (39)

2-(4-(N-(2-クロロ-4-フルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 295】



HPLC 保持時間 (分) : 4.17 ;

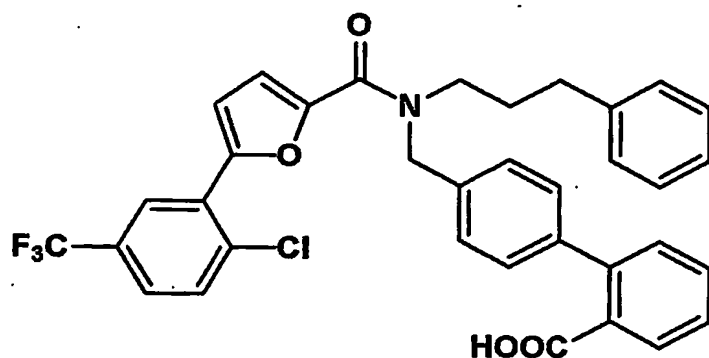
Mass データ : 502 (M+H)<sup>+</sup>.

【0452】

実施例 6 (40)

2-(4-(N-(5-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)フラン-2-イルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 296】



HPLC 保持時間 (分) : 4.53 ;

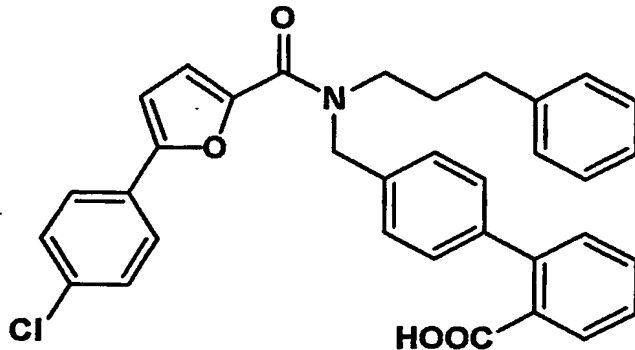
Mass データ : 618 (M+H)<sup>+</sup>.

【0453】

実施例 6 (41)

2 - (4 - (N - (5 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 297】



HPLC 保持時間 (分) : 4.46 ;

Mass データ : 550 (M+H)<sup>+</sup>.

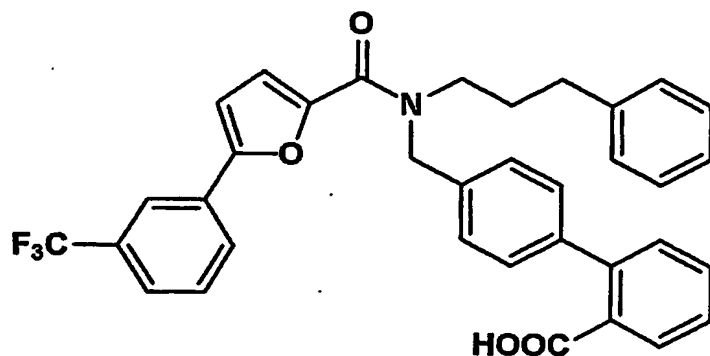
【0454】

実施例 6 (42)

2 - (4 - (N - (5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) フラン - 2 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸



【化 298】



HPLC 保持時間 (分) : 4.43 ;

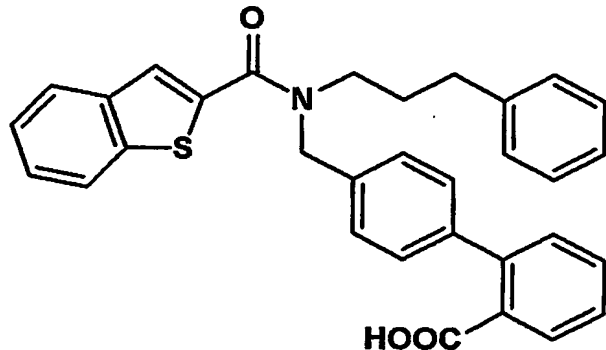
Mass データ : 584 (M+H)<sup>+</sup>。

【0455】

実施例 6 (43)

2 - (4 - (N - (ベンゾチオフェン - 2 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 299】



HPLC 保持時間 (分) : 4.28 ;

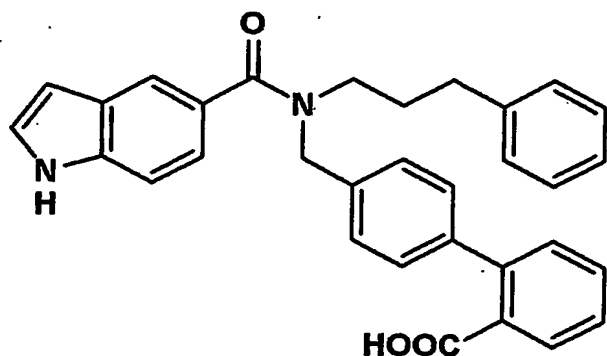
Mass データ : 506 (M+H)<sup>+</sup>。

【0456】

実施例 6 (44)

2 - (4 - (N - (インドール - 5 - イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 300】



HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

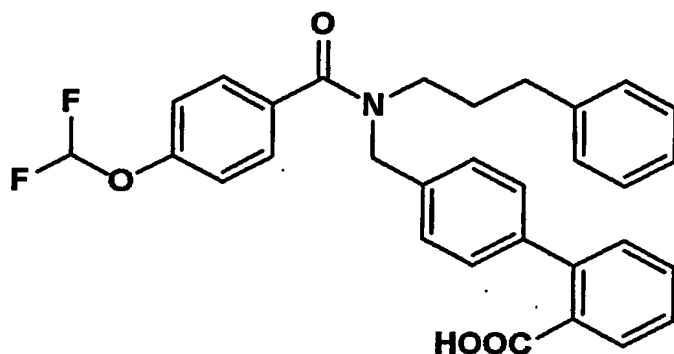
Mass データ : 977 (2M+H)<sup>+</sup>, 489 (M+H)<sup>+</sup>.

【0457】

実施例 6 (45)

2-(4-(N-(4-(3-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 301】



HPLC 保持時間 (分) : 4.07 ;

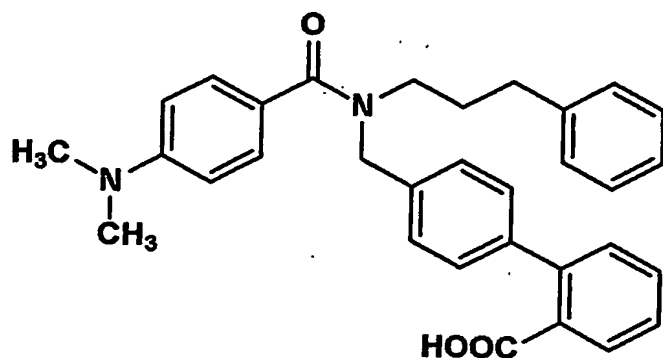
Mass データ : 516 (M+H)<sup>+</sup>.

【0458】

実施例 6 (46)

2-(4-(N-(4-(3-ジメチルアミノフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 302】



HPLC 保持時間 (分) : 3.67 ;

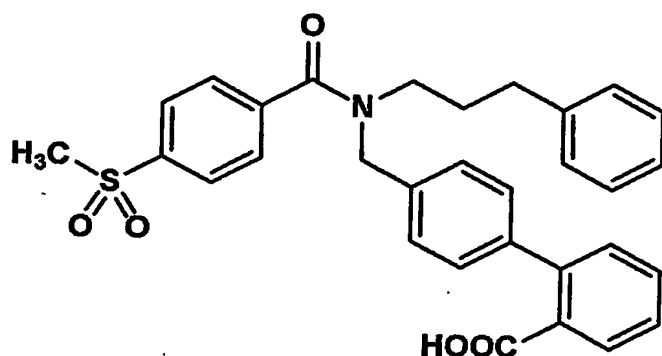
Mass データ : 985 (2M+H)<sup>+</sup>, 493 (M+H)<sup>+</sup>。

【0459】

実施例 6 (47)

2-(4-(N-(4-メチルスルホニルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 303】



HPLC 保持時間 (分) : 3.82 ;

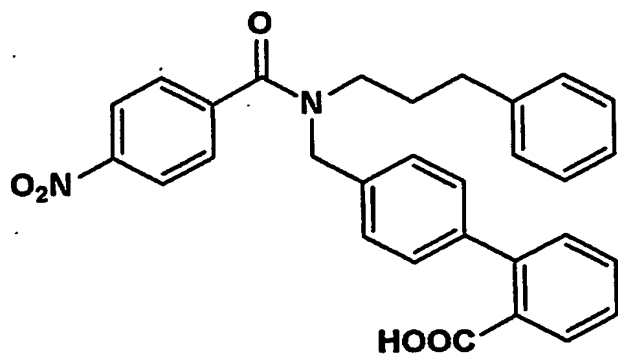
Mass データ : 528 (M+H)<sup>+</sup>。

【0460】

実施例 6 (48)

2-(4-(N-(4-ニトロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 304】



HPLC 保持時間 (分) : 4.02 ;

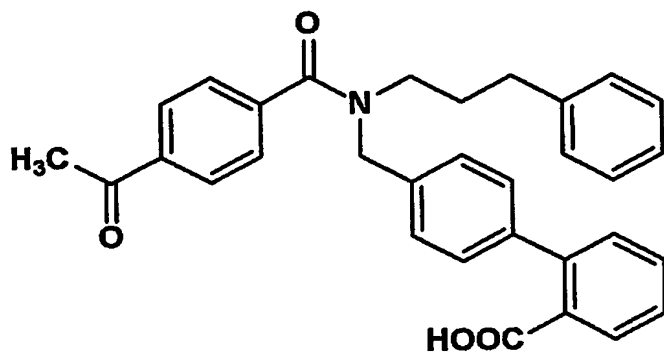
Mass データ : 989 (2M+H)<sup>+</sup>, 495 (M+H)<sup>+</sup>.

【0461】

実施例 6 (49)

2-(4-(N-(4-メチルカルボニルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 305】



HPLC 保持時間 (分) : 3.93 ;

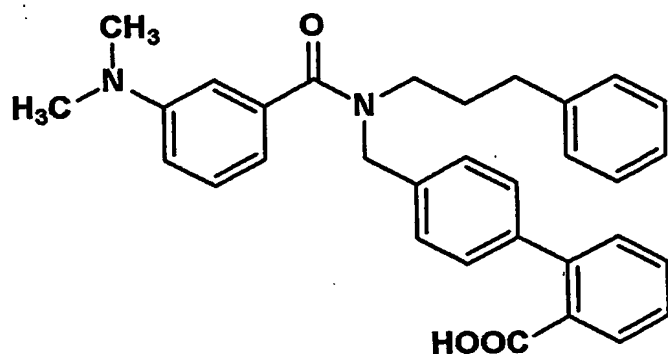
Mass データ : 983 (2M+H)<sup>+</sup>, 492 (M+H)<sup>+</sup>.

【0462】

実施例 6 (50)

2-(4-(N-(3-ジメチルアミノフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 306】



HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ;

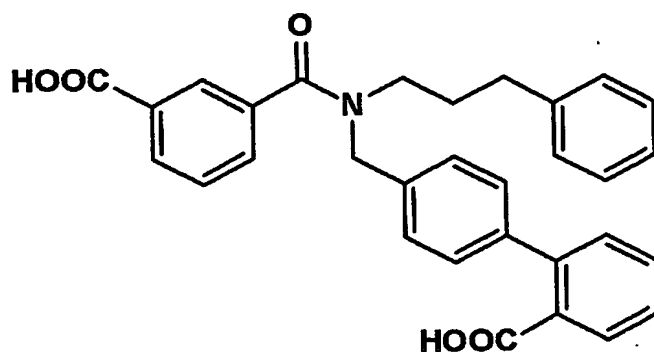
Mass データ : 479 (M - Me + H)<sup>+</sup>.

【0463】

実施例 6 (51)

2 - (4 - (N - (3 - カルボキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 307】



HPLC 保持時間 (分) : 3.76 ;

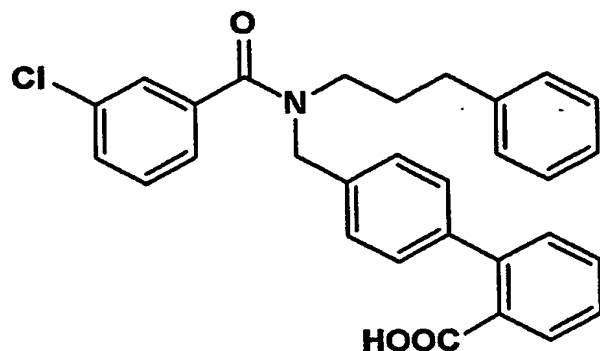
Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

【0464】

実施例 6 (52)

2 - (4 - (N - (3 - クロロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化308】



HPLC保持時間(分): 4.13;

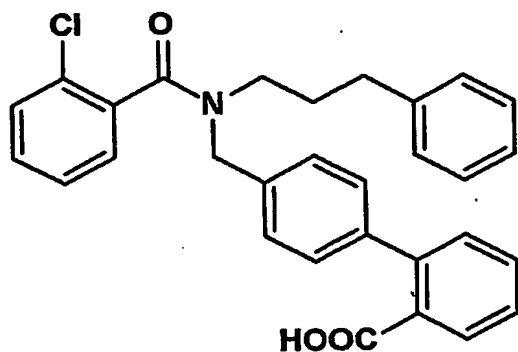
Massデータ: 967 (2M+H)<sup>+</sup>, 484 (M+H)<sup>+</sup>.

【0465】

実施例6(53)

2-(4-(N-(2-クロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化309】



HPLC保持時間(分): 4.07;

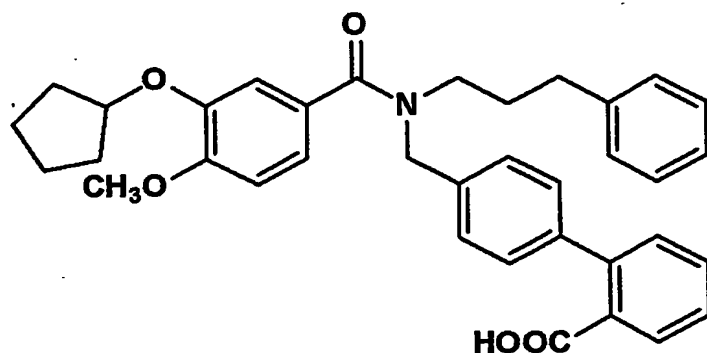
Massデータ: 967 (2M+H)<sup>+</sup>, 484 (M+H)<sup>+</sup>.

【0466】

実施例6(54)

2-(4-(N-(4-メトキシ-3-シクロペンチルオキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 310】



HPLC 保持時間 (分) : 4.20 ;

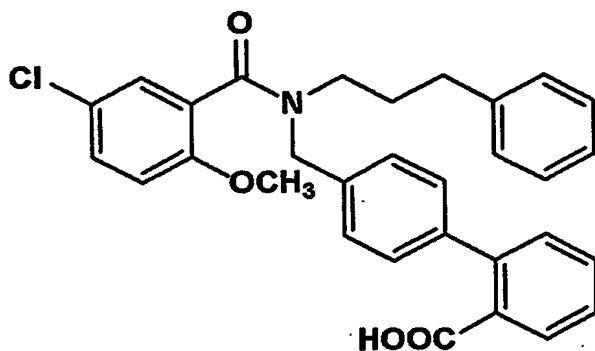
Mass データ : 564 (M+H)<sup>+</sup>。

【0467】

実施例 6 (55)

2-(4-(N-(2-メトキシ-5-クロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 311】



HPLC 保持時間 (分) : 4.12 ;

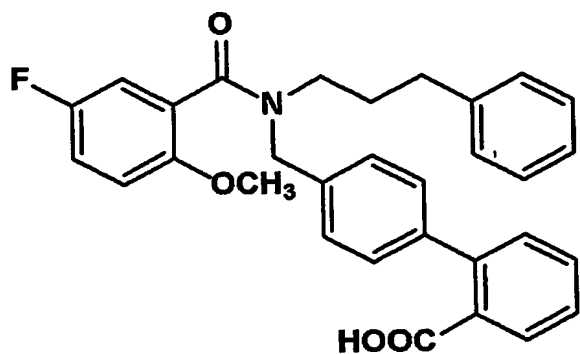
Mass データ : 514 (M+H)<sup>+</sup>。

【0468】

実施例 6 (56)

2-(4-(N-(2-メトキシ-5-フルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 1 2】



HPLC 保持時間 (分) : 4.02 ;

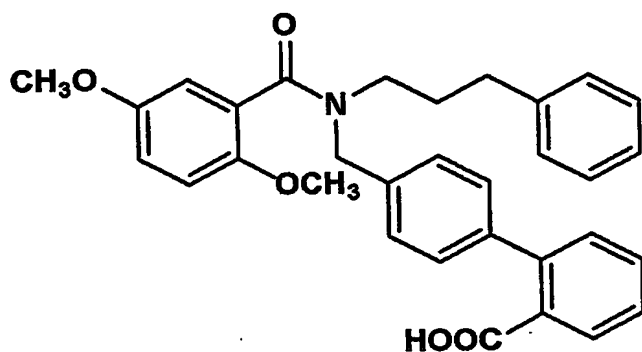
Mass データ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>.

【0469】

実施例 6 (57)

2 - (4 - (N - (2, 5 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 3 1 3】



HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;

Mass データ : 510 (M+H)<sup>+</sup>.

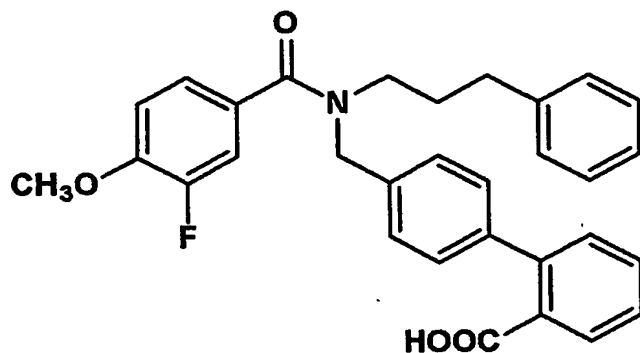
【0470】

実施例 6 (58)

2 - (4 - (N - (4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸



【化 314】



HPLC 保持時間 (分) : 4.01 ;

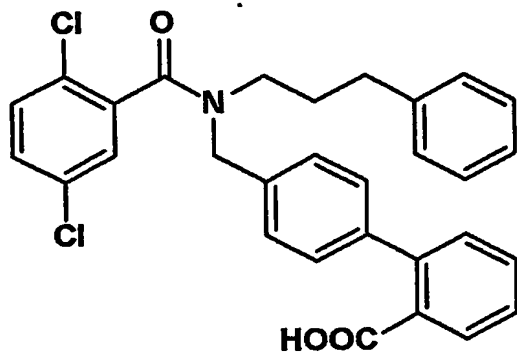
Mass データ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>。

【0471】

実施例 6 (59)

2-(4-(N-(2,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 315】



HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

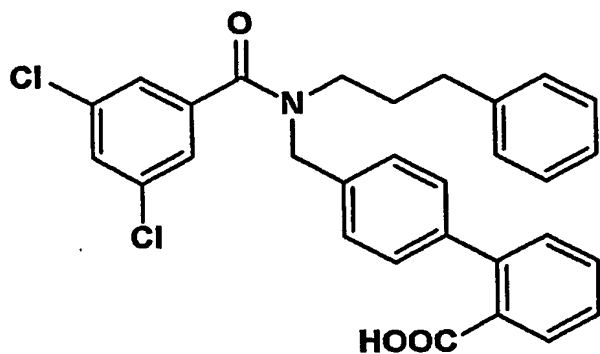
Mass データ : 518 (M+H)<sup>+</sup>。

【0472】

実施例 6 (60)

2-(4-(N-(3,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 1 6】



HPLC保持時間(分) : 4.26 ;

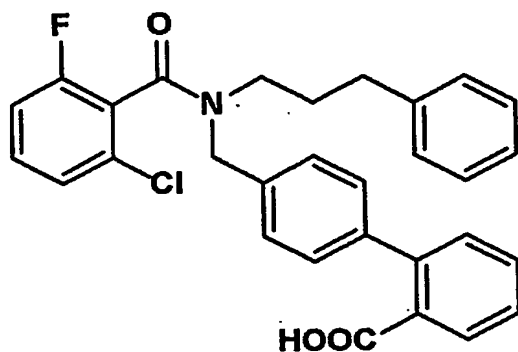
Massデータ : 518 (M+H)<sup>+</sup>.

【0473】

実施例 6 (61)

2-(4-(N-(2-フルオロ-6-クロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 1 7】



HPLC保持時間(分) : 4.09 ;

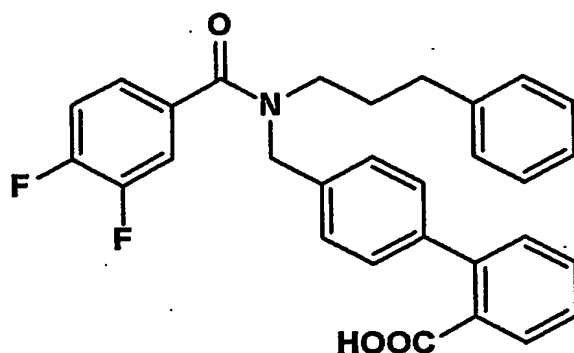
Massデータ : 502 (M+H)<sup>+</sup>.

【0474】

実施例 6 (62)

2-(4-(N-(3,4-ジフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 1 8】



HPLC 保持時間 (分) : 4.07 ;

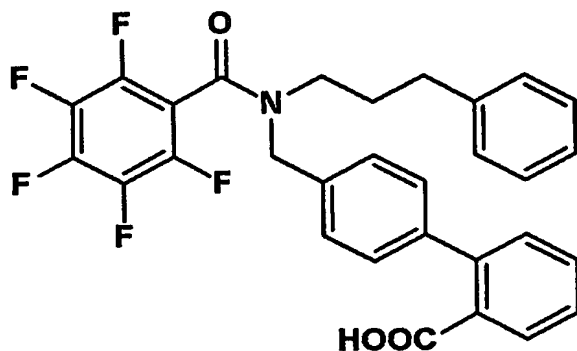
Mass データ : 971 (2M+H)<sup>+</sup>, 486 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 4 7 5】

実施例 6 (63)

2 - (4 - (N - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 3 1 9】



HPLC 保持時間 (分) : 3.91 ;

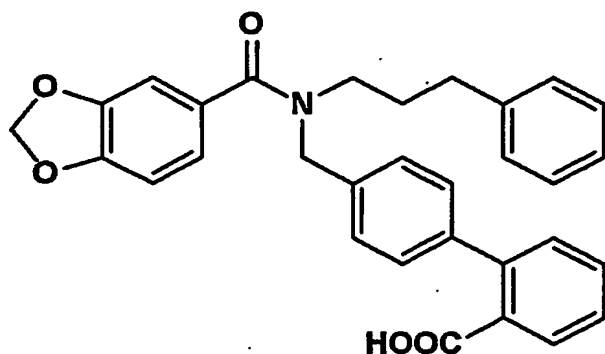
Mass データ : 539 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 4 7 6】

実施例 6 (64)

2 - (4 - (N - (1, 3 - ジオキサインダン-5-イルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 320】



HPLC 保持時間 (分) : 3.98 ;

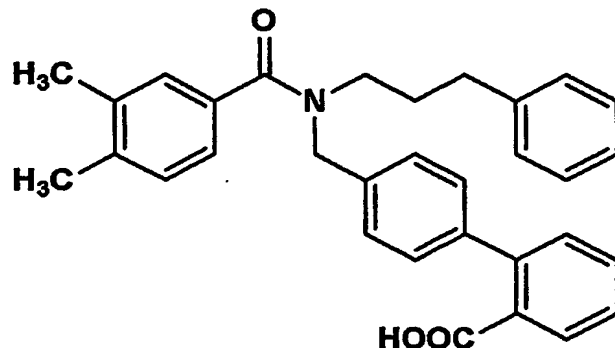
Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

【0477】

実施例 6 (65)

2 - (4 - (N - (3, 4 - ジメチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 321】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

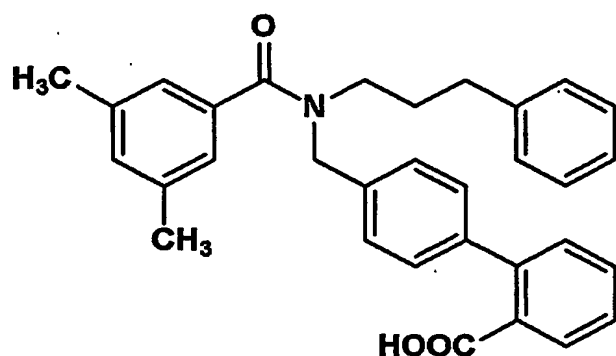
Mass データ : 955 (2M+H)<sup>+</sup>, 478 (M+H)<sup>+</sup>.

【0478】

実施例 6 (66)

2 - (4 - (N - (3, 5 - ジメチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 3 2 2】



HPLC 保持時間 (分) : 4.20 ;

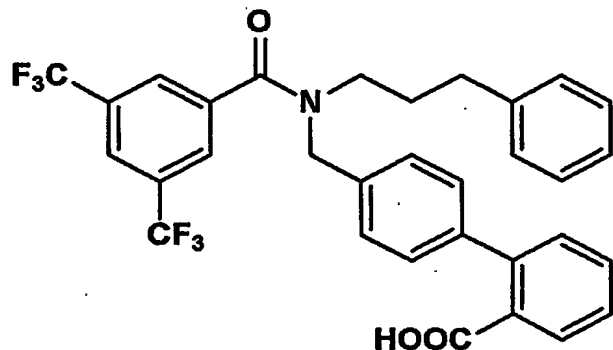
Mass データ : 955 (2M+H)<sup>+</sup>, 478 (M+H)<sup>+</sup>.

【0479】

実施例 6 (67)

2-(4-(N-(3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 2 3】



HPLC 保持時間 (分) : 4.27 ;

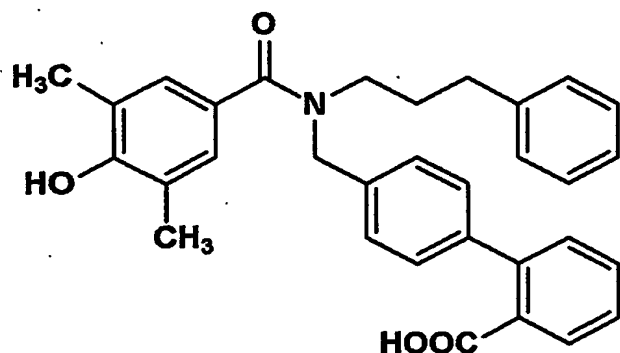
Mass データ : 586 (M+H)<sup>+</sup>.

【0480】

実施例 6 (68)

2-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 2 4】



HPLC 保持時間 (分) : 3.91 ;

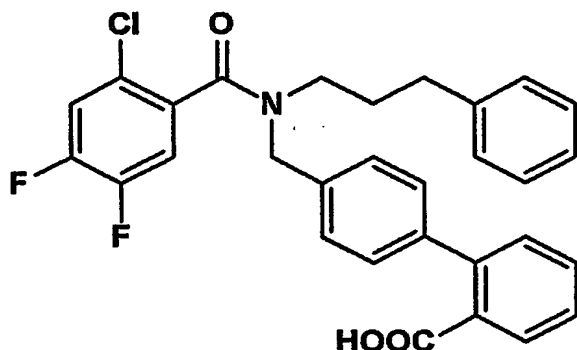
Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 4 8 1】

実施例 6 (69)

2-(4-(N-(2-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)カルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 2 5】



HPLC 保持時間 (分) : 4.12 ;

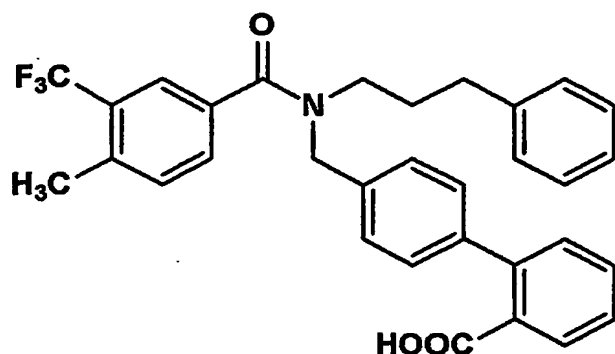
Mass データ : 520 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 4 8 2】

実施例 6 (70)

2-(4-(N-(3-トリフルオロメチル-4-メチルフェニル)カルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 2 6】



HPLC 保持時間 (分) : 4.22 ;

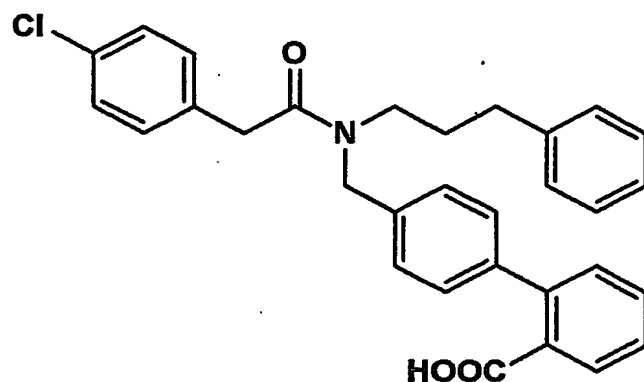
Mass データ : 532 (M+H)<sup>+</sup>。

【0 4 8 3】

実施例 6 (71)

2-(4-(N-(4-クロロフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 2 7】



HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

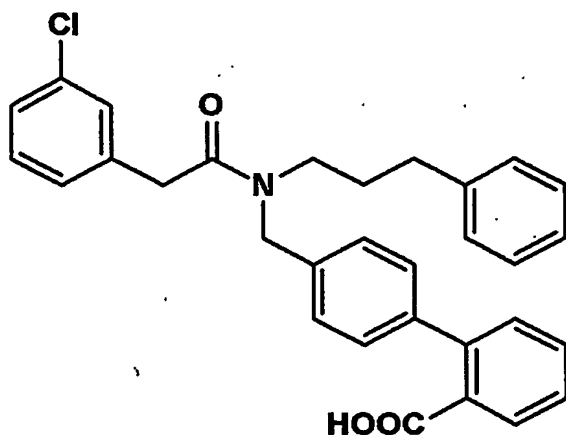
Mass データ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>。

【0 4 8 4】

実施例 6 (72)

2-(4-(N-(3-クロロフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 328】



HPLC 保持時間 (分) : 4.17 ;

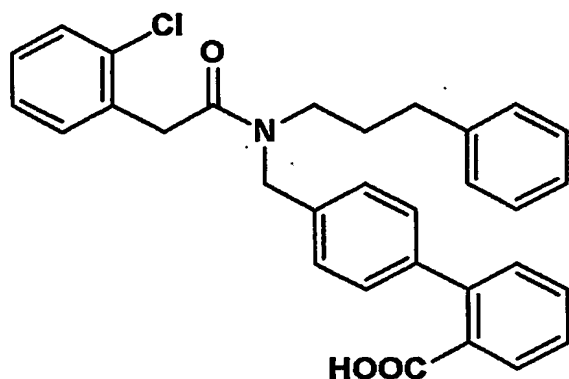
Mass データ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>。

【0485】

実施例 6 (73)

2-(4-(N-(2-クロロフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 329】



HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

Mass データ : 995 (2M+H)<sup>+</sup>, 498 (M+H)<sup>+</sup>。

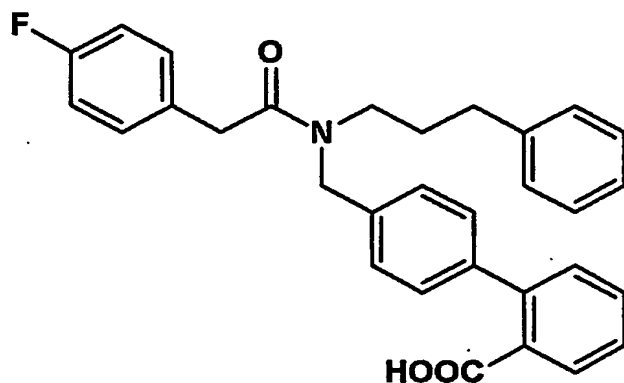
【0486】

実施例 6 (74)

2-(4-(N-(4-フルオロフェニルメチルカルボニル)-N-(4-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸



【化 3 3 0】



HPLC 保持時間 (分) : 4.09 ;

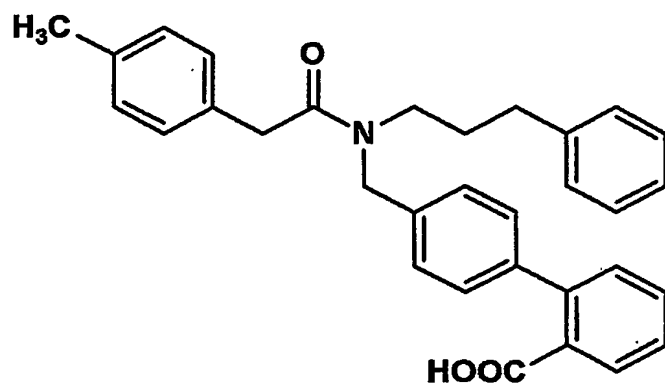
Mass データ : 963 (2M+H)<sup>+</sup>, 482 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 4 8 7】

実施例 6 (75)

2-(4-(N-(4-メチルフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 3 3 1】



HPLC 保持時間 (分) : 4.14 ;

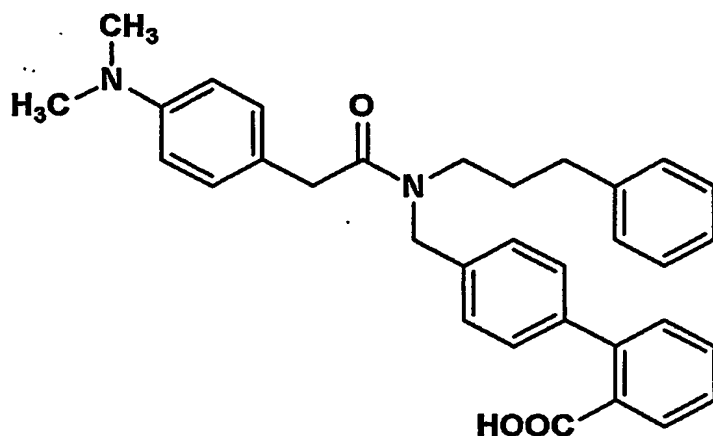
Mass データ : 955 (2M+H)<sup>+</sup>, 478 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 4 8 8】

実施例 6 (76)

2-(4-(N-(4-ジメチルアミノフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 332】



HPLC 保持時間 (分) : 3.48 ;

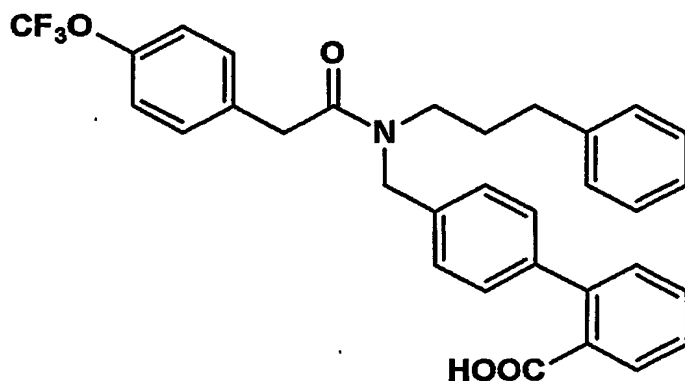
Mass データ : 507 (M+H)<sup>+</sup>。

【0489】

実施例 6 (77)

2 - (4 - (N - (4 - トリフルオロメトキシフェニルメチルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 333】



HPLC 保持時間 (分) : 4.23 ;

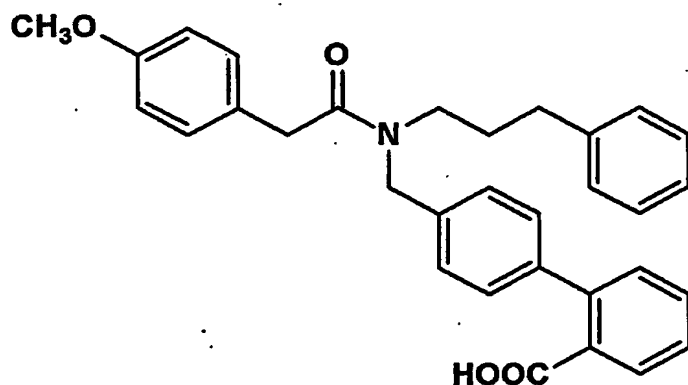
Mass データ : 548 (M+H)<sup>+</sup>。

【0490】

実施例 6 (78)

2 - (4 - (N - (4 - メトキシフェニルメチルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 334】



HPLC 保持時間 (分) : 4.03 ;

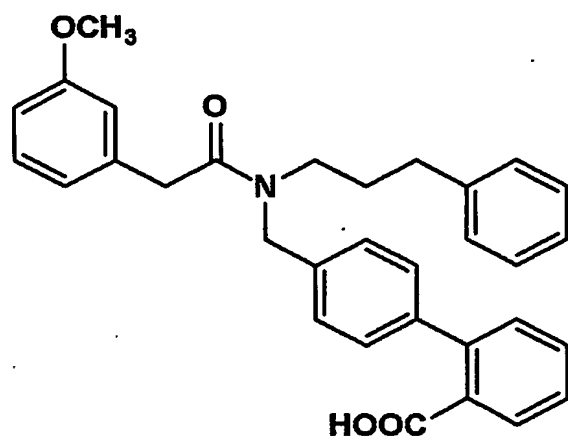
Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

【0491】

実施例 6 (79)

2-(4-(N-(3-メトキシフェニル)エチル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)ベンゾ酸

【化 335】



HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

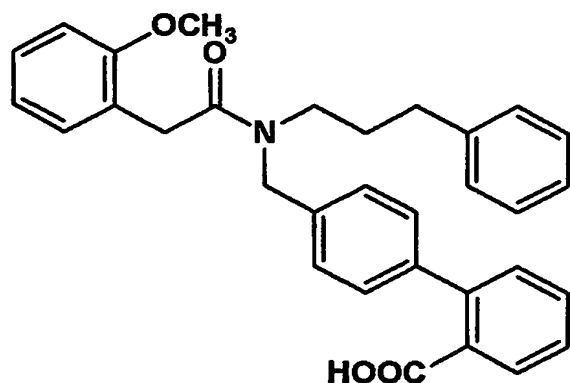
Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>.

【0492】

実施例 6 (80)

2-(4-(N-(2-メトキシフェニル)エチル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)ベンゾ酸

【化 3 3 6】



H P L C 保持時間 (分) : 4.09 ;

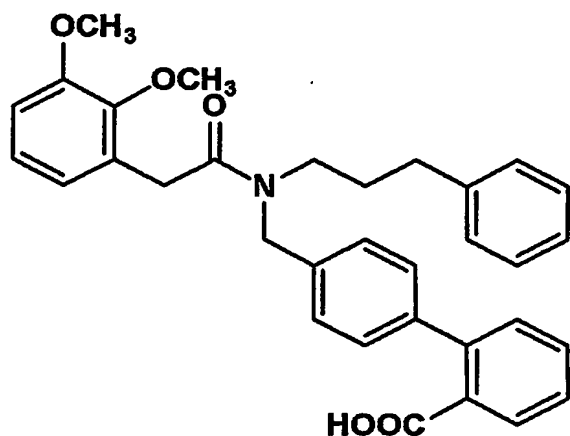
M a s s データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 4 9 3 】

実施例 6 ( 8 1 )

2 - ( 4 - ( N - ( 2 , 3 - ジメトキシフェニルメチルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 3 3 7】



H P L C 保持時間 (分) : 4.06 ;

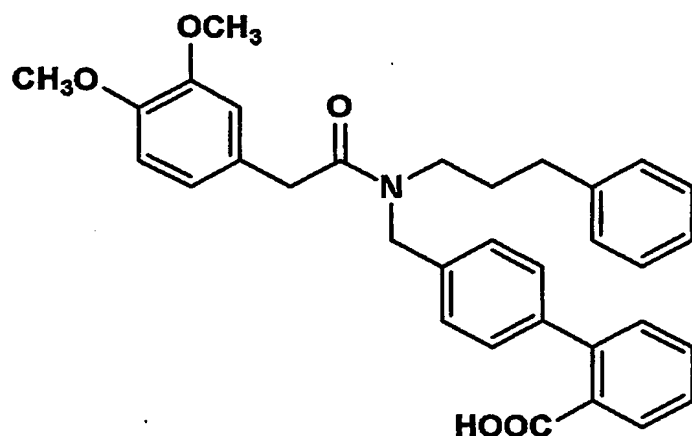
M a s s データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 4 9 4 】

実施例 6 ( 8 2 )

2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニルメチルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 338】



HPLC 保持時間 (分) : 3.93 ;

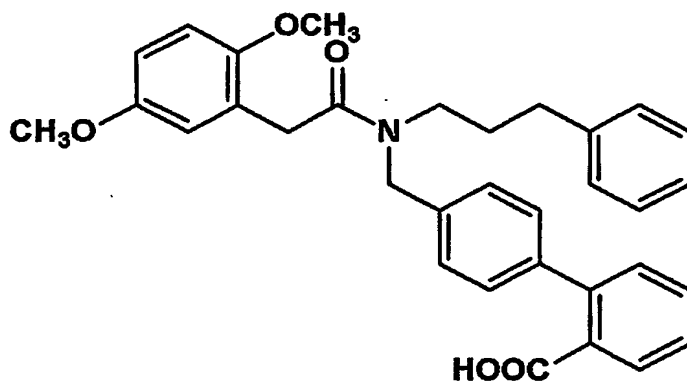
Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

【0495】

実施例 6 (83)

2-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニル)メチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 339】



HPLC 保持時間 (分) : 4.07 ;

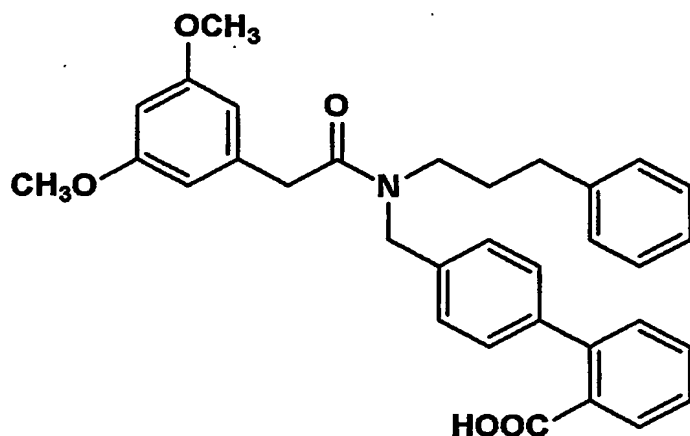
Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

【0496】

実施例 6 (84)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニル)メチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 340】



HPLC 保持時間 (分) : 4.04 ;

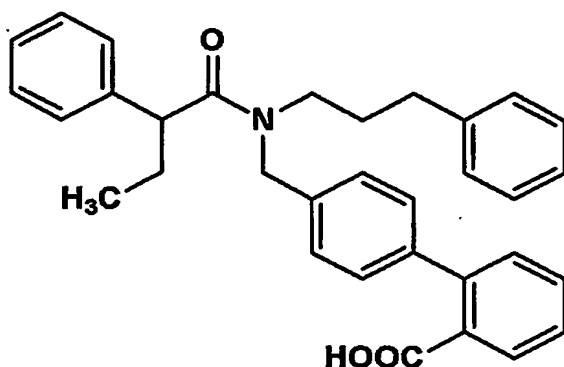
Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>。

【0497】

実施例 6 (85)

2-(4-(N-(1-フェニルプロピルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)フェニル)安息香酸

【化 341】



HPLC 保持時間 (分) : 4.26 ;

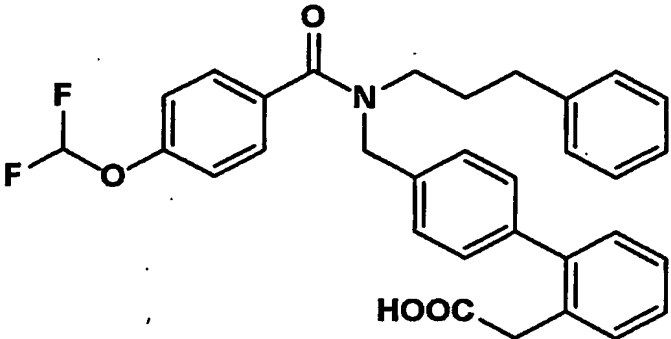
Mass データ : 985 (2M+H)<sup>+</sup>, 492 (M+H)<sup>+</sup>。

【0498】

実施例 6 (86)

(2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 3 4 2】



HPLC保持時間 (分) : 4.09 ;

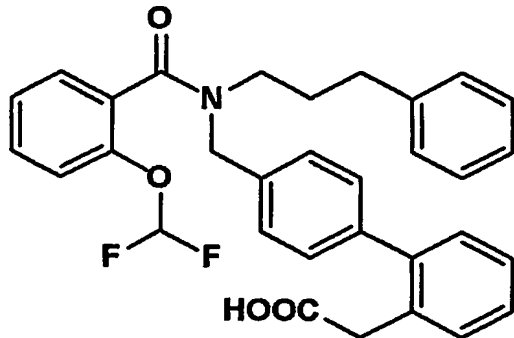
Massデータ: 530 (M+H)<sup>+</sup>。

·【 0 4 9 9 】

### 实施例 6 (87)

(2-(4-(N-(2-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 3 4 3】



HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

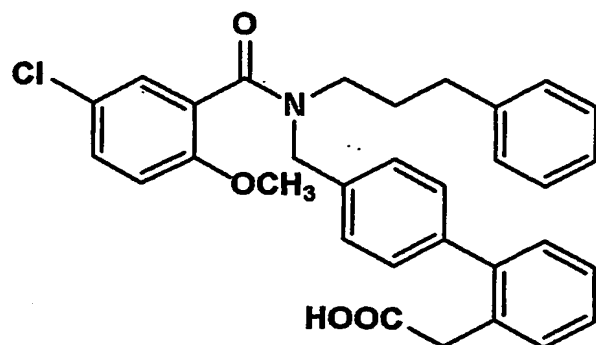
Massデータ: 530 (M+H)<sup>+</sup>。

【0 5 0 0】

### 实施例 6 (88)

(2-(4-(N-(2-メトキシ-5-クロロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 3 4 4】



HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

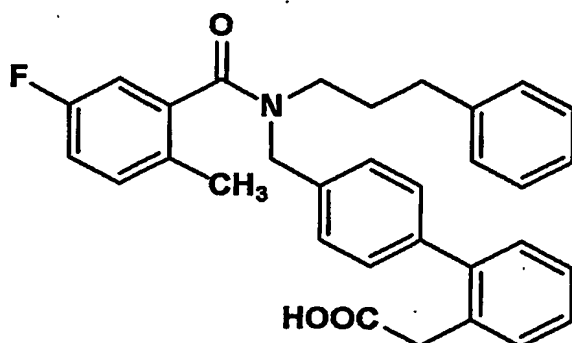
Mass データ : 528 (M+H)<sup>+</sup>。

【0501】

実施例 6 (89)

(2 - (4 - (N - (2 - メチル - 5 - フルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 3 4 5】



HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

Mass データ : 991 (2M+H)<sup>+</sup>, 496 (M+H)<sup>+</sup>。

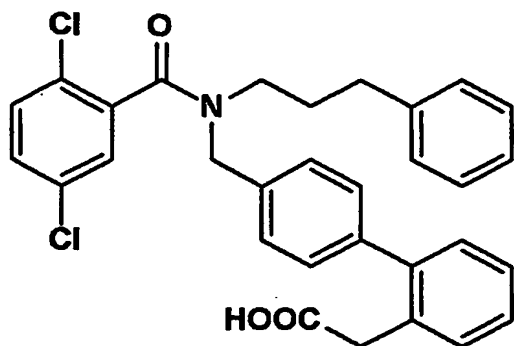
【0502】

実施例 6 (90)

(2 - (4 - (N - (2, 5 - ジクロロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸



【化 346】



HPLC 保持時間 (分) : 4.21 ;

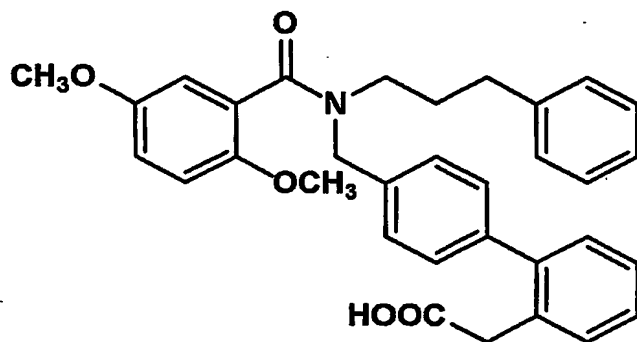
Mass データ : 532 (M+H)<sup>+</sup>。

【0503】

実施例 6 (91)

(2-(4-(N-(2,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 347】



HPLC 保持時間 (分) : 4.03 ;

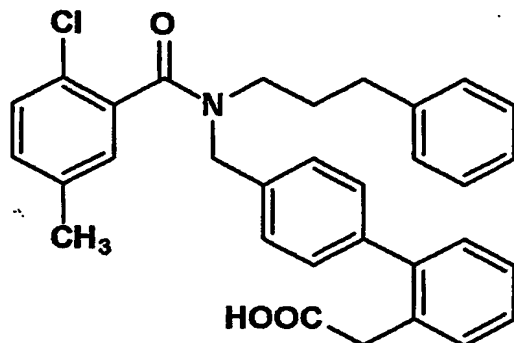
Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>。

【0504】

実施例 6 (92)

(2-(4-(N-(2-クロロ-5-メチルフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 348】



HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

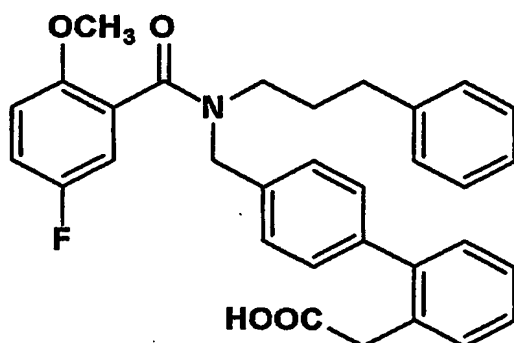
Mass データ : 512 (M+H)<sup>+</sup>.

【0505】

実施例 6 (93)

(2 - (4 - (N - (2 - メトキシ - 5 - フルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 349】



HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

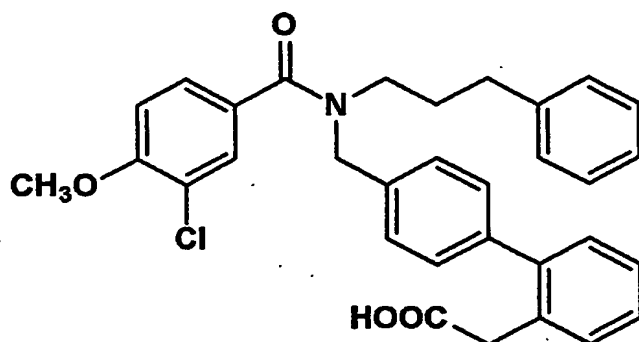
Mass データ : 512 (M+H)<sup>+</sup>.

【0506】

実施例 6 (94)

(2 - (4 - (N - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 350】



HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

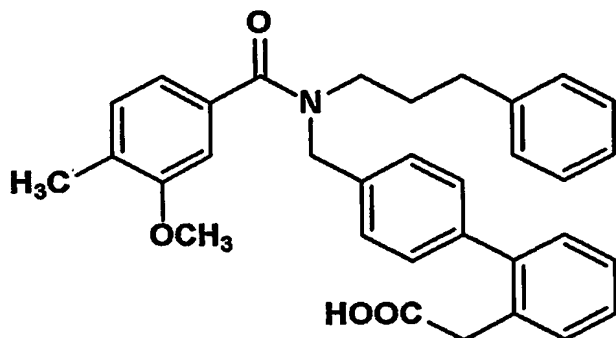
Mass データ : 528 (M+H)<sup>+</sup>。

【0507】

実施例 6 (95)

(2 - (4 - (N - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 351】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

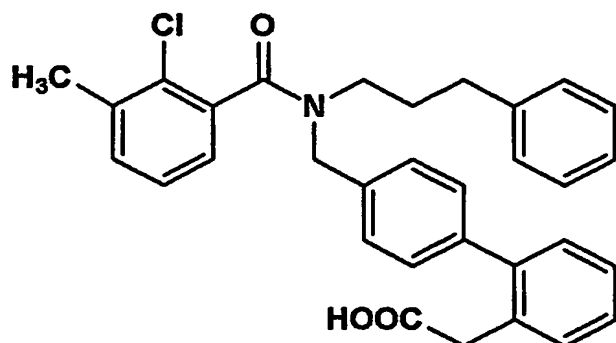
Mass データ : 508 (M+H)<sup>+</sup>。

【0508】

実施例 6 (96)

(2 - (4 - (N - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 352】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

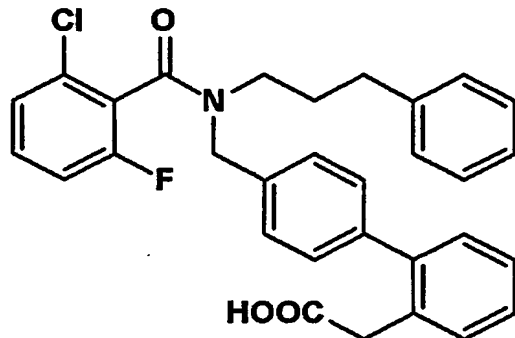
Mass データ : 512 (M+H)<sup>+</sup>。

【0509】

実施例 6 (97)

(2 - (4 - (N - (2 - フルオロ - 6 - クロロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 353】



HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

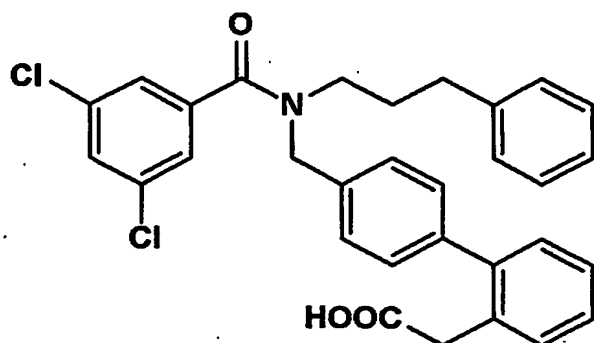
Mass データ : 516 (M+H)<sup>+</sup>。

【0510】

実施例 6 (98)

(2 - (4 - (N - (3, 5 - ジクロロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 3 5 4】



HPLC 保持時間 (分) : 4.30 ;

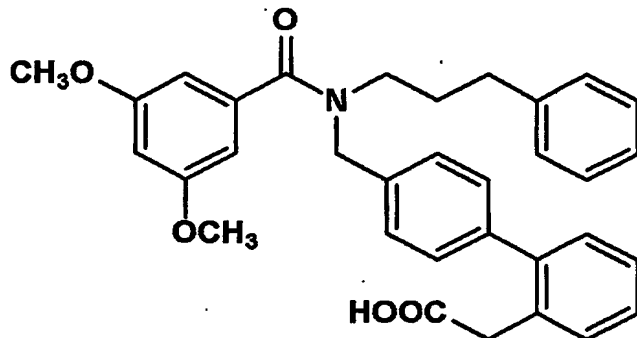
Mass データ : 532 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 5 1 1】

実施例 6 (99)

(2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 3 5 5】



HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

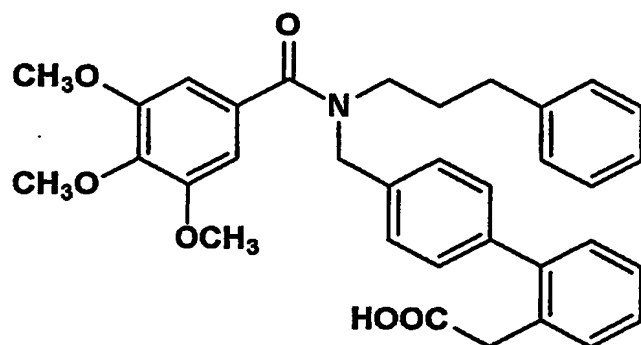
Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 5 1 2】

実施例 6 (100)

(2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 356】



HPLC 保持時間 (分) : 3.97 ;

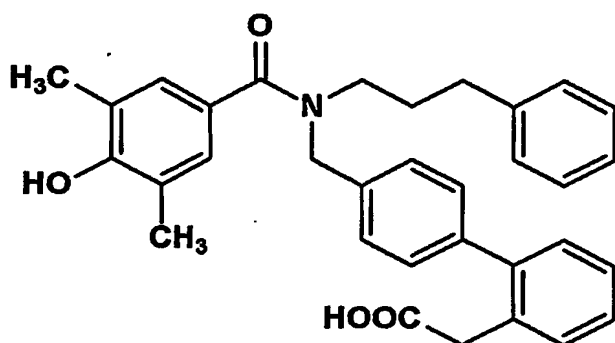
Mass データ : 554 (M+H)<sup>+</sup>。

【0513】

実施例 6 (101)

(2 - (4 - (N - (3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 357】



HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ;

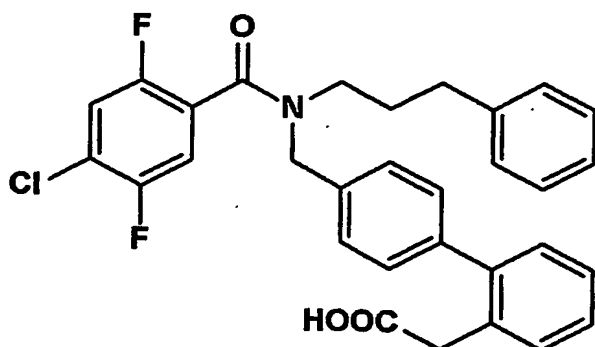
Mass データ : 508 (M+H)<sup>+</sup>。

【0514】

実施例 6 (102)

(2 - (4 - (N - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - クロロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 358】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

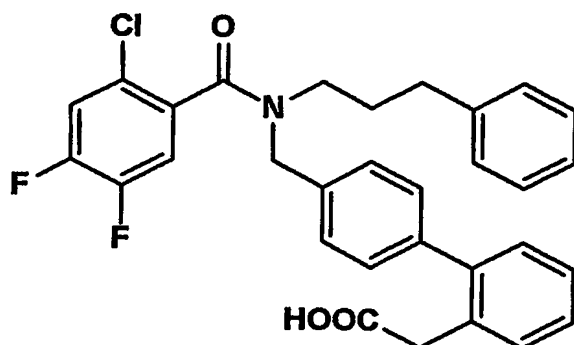
Mass データ : 534 (M+H)<sup>+</sup>.

【0515】

実施例 6 (103)

(2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 359】



HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

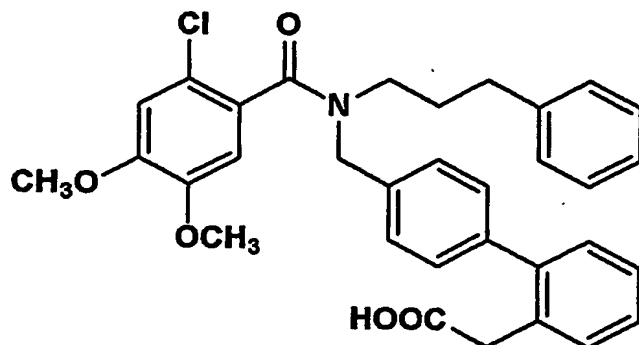
Mass データ : 534 (M+H)<sup>+</sup>.

【0516】

実施例 6 (104)

(2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 360】



HPLC 保持時間 (分) : 4.02 ;

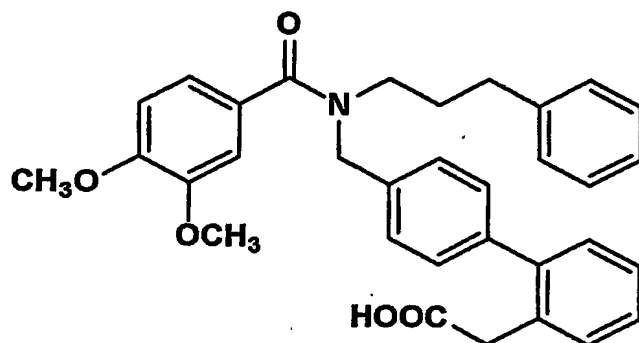
Mass データ : 558 (M+H)<sup>+</sup>.

【0517】

実施例 6 (105)

(2 - (4 - (N - (3, 4 - ジメトキシフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 361】



HPLC 保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

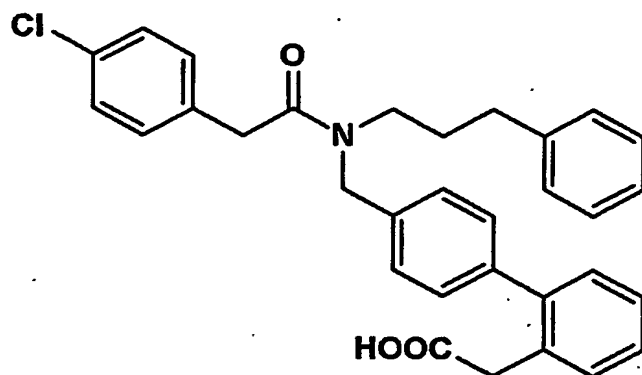
【0518】

実施例 6 (106)

(2 - (4 - (N - (4 - クロロフェニルメチルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸



【化 362】



HPLC 保持時間 (分) : 4.21 ;

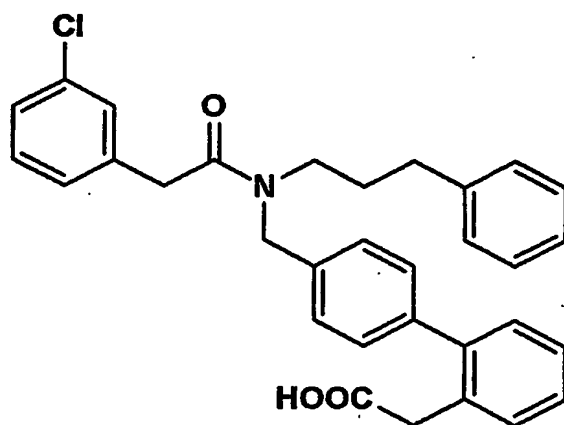
Mass データ : 512 (M+H)<sup>+</sup>.

【0519】

実施例 6 (107)

(2-(4-(N-(3-クロロフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 363】



HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

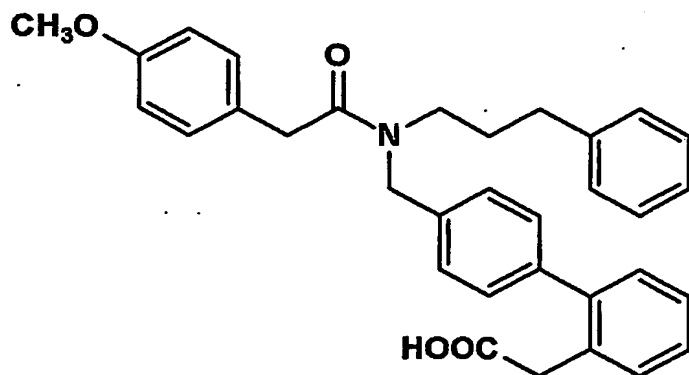
Mass データ : 512 (M+H)<sup>+</sup>.

【0520】

実施例 6 (108)

(2-(4-(N-(4-メトキシフェニルメチルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル)酢酸

【化 3 6 4】



HPLC 保持時間 (分) : 4.05 ;

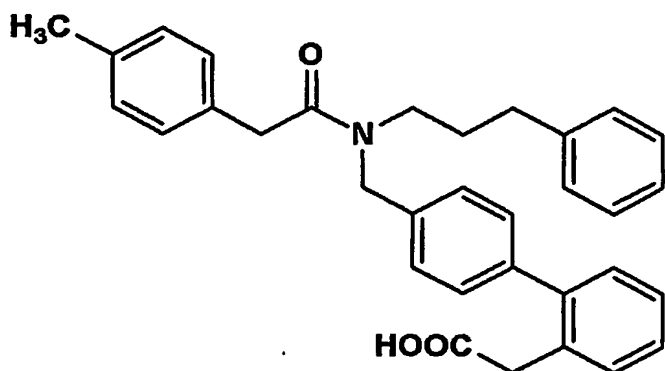
Mass データ : 508 (M+H)<sup>+</sup>。

【0 5 2 1】

実施例 6 (1 0 9)

(2 - (4 - (N - (4 - メチルフェニルメチルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 3 6 5】



HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

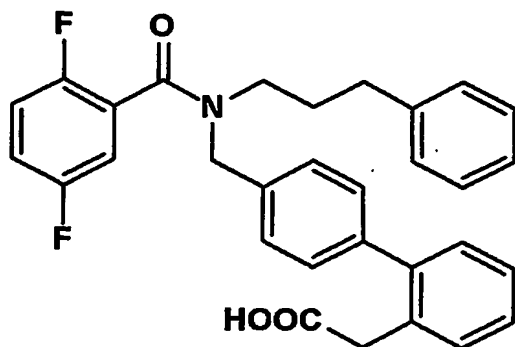
Mass データ : 983 (2M+H)<sup>+</sup>, 492 (M+H)<sup>+</sup>。

【0 5 2 2】

実施例 6 (1 1 0)

(2 - (4 - (N - (2, 5 - ジフルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 366】



HPLC 保持時間 (分) : 4.07 ;

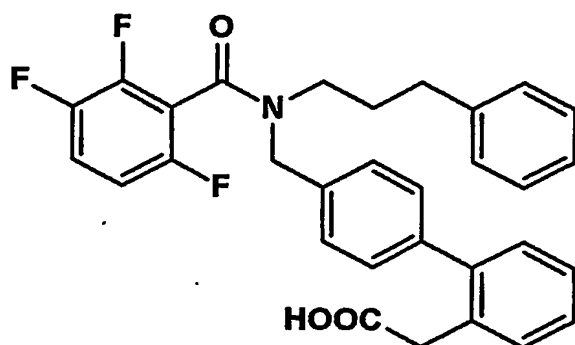
Mass データ : 508 (M+H)<sup>+</sup>.

【0523】

実施例 6 (111)

(2 - (4 - (N - (2, 3, 6 - トリフルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 367】



HPLC 保持時間 (分) : 4.09 ;

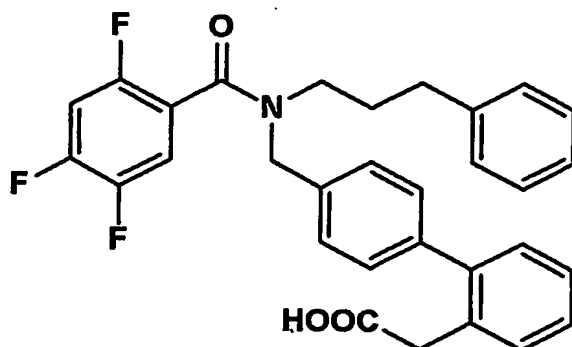
Mass データ : 518 (M+H)<sup>+</sup>.

【0524】

実施例 6 (112)

(2 - (4 - (N - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニルカルボニル) - N - (3 - フェニルプロピル) アミノメチル) フェニル) フェニル) 酢酸

【化 368】



HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

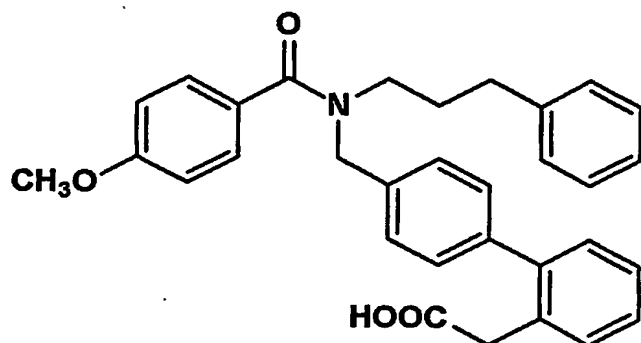
Mass データ : 518 (M+H)<sup>+</sup>。

【0525】

実施例 6 (113)

(2-(4-(N-(4-メトキシフェニルカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)アミノメチル)フェニル)フェニル) 酢酸

【化 369】



HPLC 保持時間 (分) : 4.03 ;

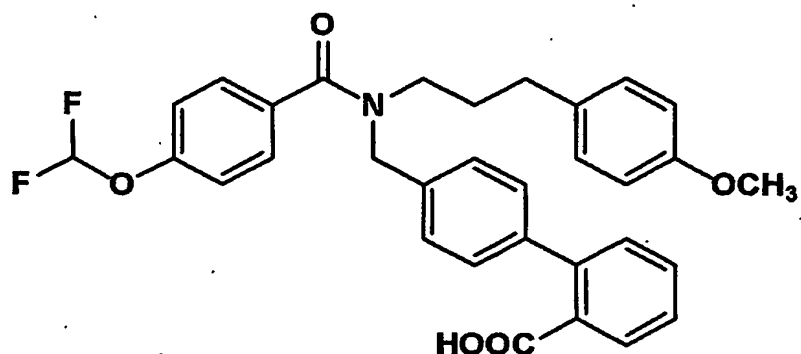
Mass データ : 987 (2M+H)<sup>+</sup>, 494 (M+H)<sup>+</sup>。

【0526】

実施例 6 (114)

2-(4-(N-(4-ジフルオロメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル) 安息香酸

【化 3 7 0】



H P L C 保持時間 (分) : 4.03 ;

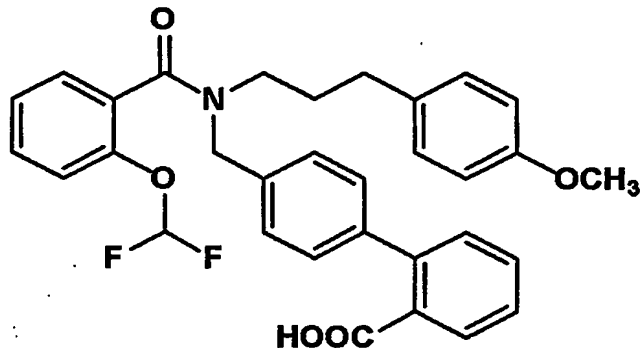
M a s s データ : 546 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 5 2 7】

実施例 6 ( 1 1 5 )

2 - ( 4 - ( N - ( 2 - ジフルオロメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 3 7 1】



H P L C 保持時間 (分) : 4.01 ;

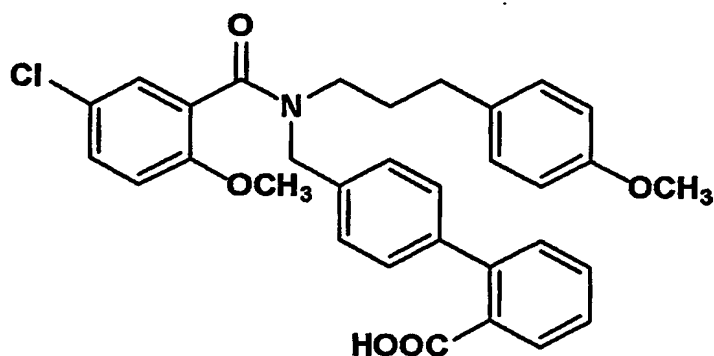
M a s s データ : 546 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 5 2 8】

実施例 6 ( 1 1 6 )

2 - ( 4 - ( N - ( 2 - メトキシ - 5 - クロロフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸

【化 372】



HPLC 保持時間 (分) : 4.07 ;

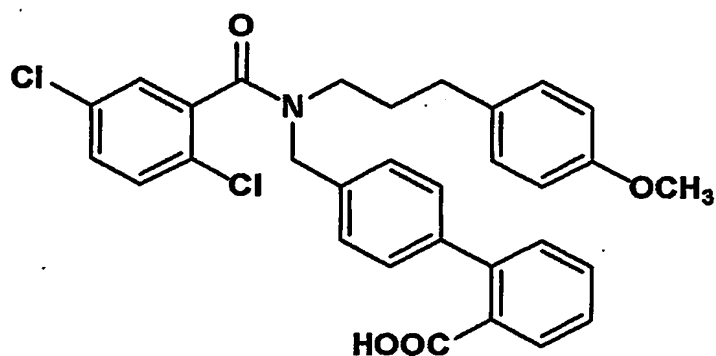
Mass データ : 544 (M+H)<sup>+</sup>。

【0529】

実施例 6 (117)

2 - (4 - (N - (2, 5 - ジクロロフェニルカルボニル) - N - (3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 373】



HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

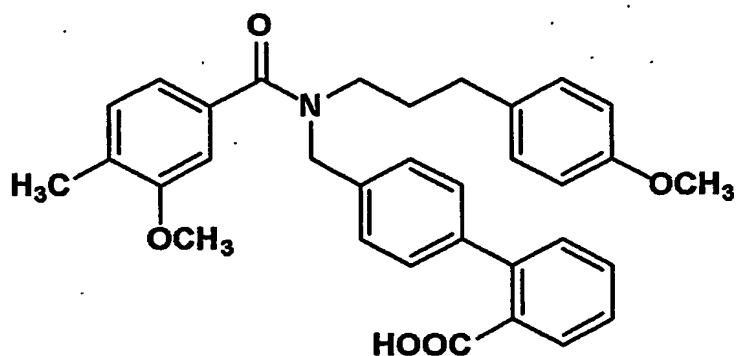
Mass データ : 548 (M+H)<sup>+</sup>。

【0530】

実施例 6 (118)

2 - (4 - (N - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル) - N - (3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル) アミノメチル) フェニル) 安息香酸

【化 374】



HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

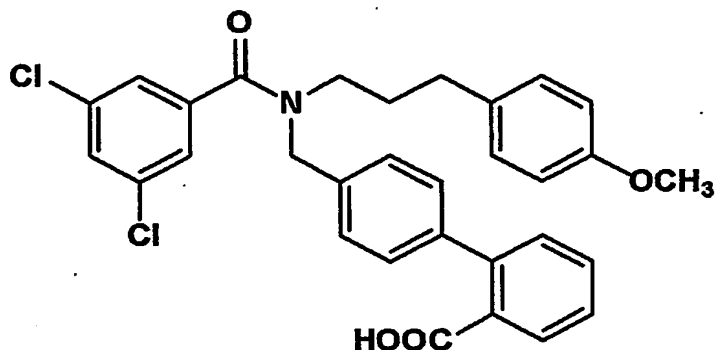
Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>。

【0531】

実施例 6 (119)

2-(4-(N-(3,5-ジクロロフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 375】



HPLC 保持時間 (分) : 4.24 ;

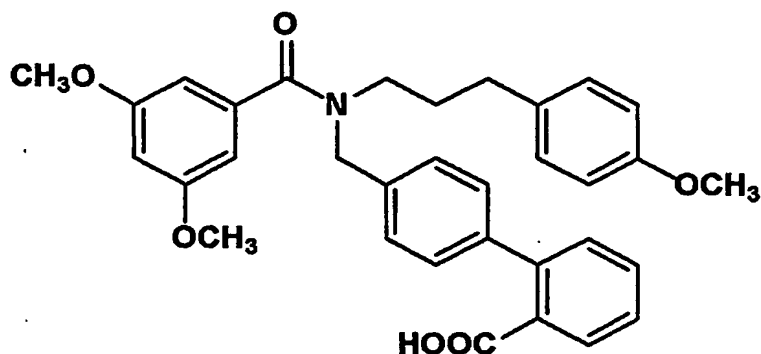
Mass データ : 548 (M+H)<sup>+</sup>。

【0532】

実施例 6 (120)

2-(4-(N-(3,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 376】



HPLC 保持時間 (分) : 4.01 ;

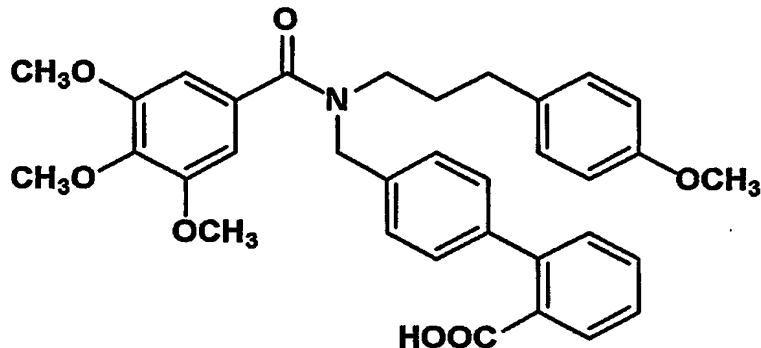
Mass データ : 540 (M+H)<sup>+</sup>。

【0533】

実施例 6 (121)

2-(4-(N-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 377】



HPLC 保持時間 (分) : 3.92 ;

Mass データ : 570 (M+H)<sup>+</sup>。

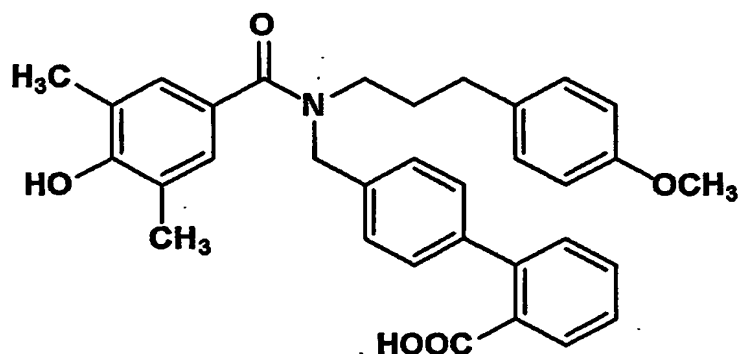
【0534】

実施例 6 (122)

2-(4-(N-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸



【化 378】



HPLC 保持時間 (分) : 3.90 ;

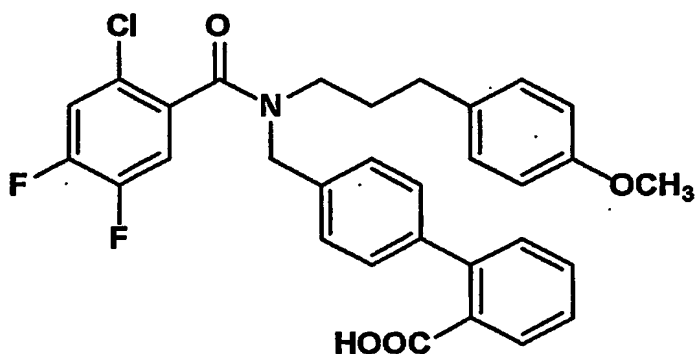
Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

【0535】

実施例 6 (123)

2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 379】



HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

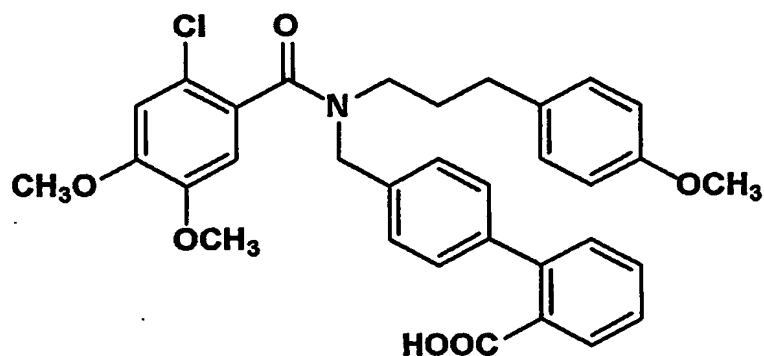
Mass データ : 550 (M+H)<sup>+</sup>.

【0536】

実施例 6 (124)

2-(4-(N-(2-クロロ-4,5-ジメトキシフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 380】



HPLC 保持時間 (分) : 3.96 ;

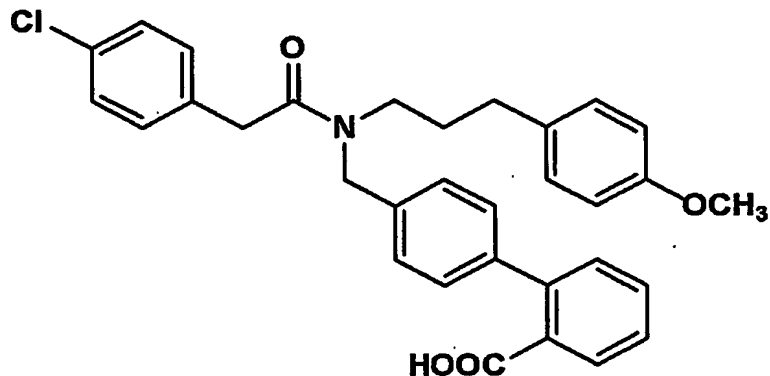
Mass データ : 574 (M+H)<sup>+</sup>。

【0537】

実施例 6 (125)

2-(4-(N-(4-クロロフェニルメチルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 381】



HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

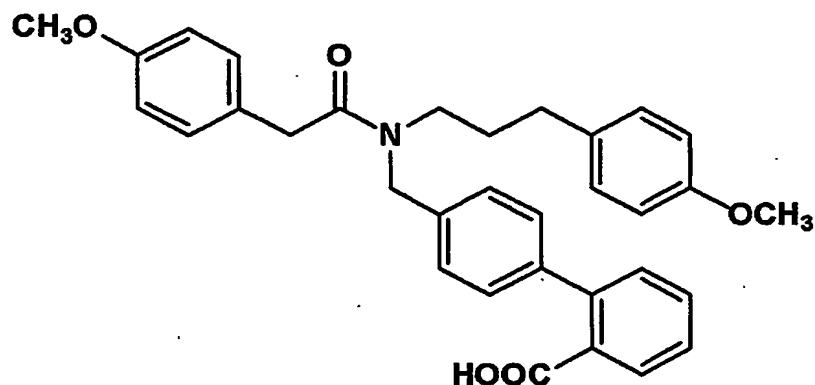
Mass データ : 528 (M+H)<sup>+</sup>。

【0538】

実施例 6 (126)

2-(4-(N-(4-メトキシフェニルメチルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 382】



HPLC 保持時間 (分) : 4.01 ;

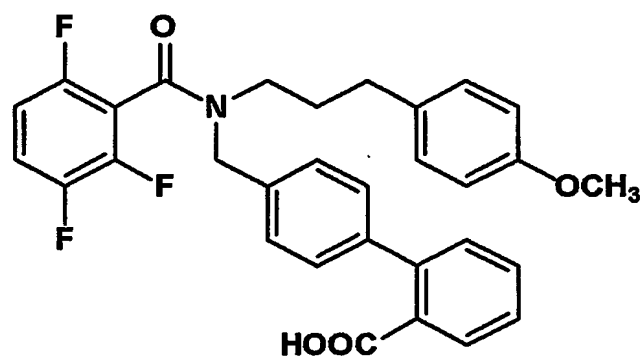
Mass データ : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

【0539】

実施例 6 (127)

2-(4-(N-(2,3,6-トリフルオロフェニルカルボニル)-N-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)アミノメチル)フェニル)安息香酸

【化 383】



HPLC 保持時間 (分) : 4.05 ;

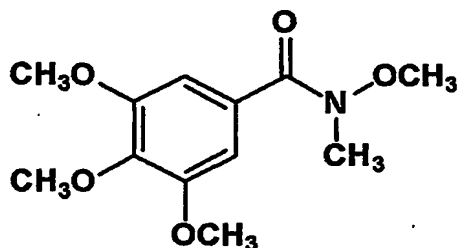
Mass データ : 534 (M+H)<sup>+</sup>.

【0540】

参考例 4

N-メトキシ-N-メチル(3,4,5-トリメトキシフェニル)カルボキサミド

## 【化 384】



3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸 (3 g) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃でオキザリルクロライド (3.58 g) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酸クロライドを得た。N, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩 (2.15 g) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で得られた酸クロライドのジクロロメタン (15 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.41 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2) ;

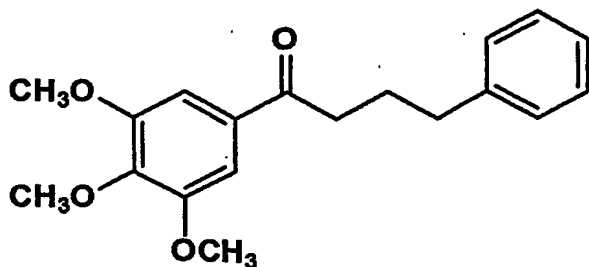
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.98 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.36 (s, 3H)。

## 【0541】

参考例 5

4-フェニル-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブタン-1-オン

## 【化 385】



参考例 4 で製造した化合物 (300 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で 1 M の 3-フェニルプロピルマグネシウムクロライド・テトラヒドロフラン溶液 (6 ml) を加えた。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.05 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

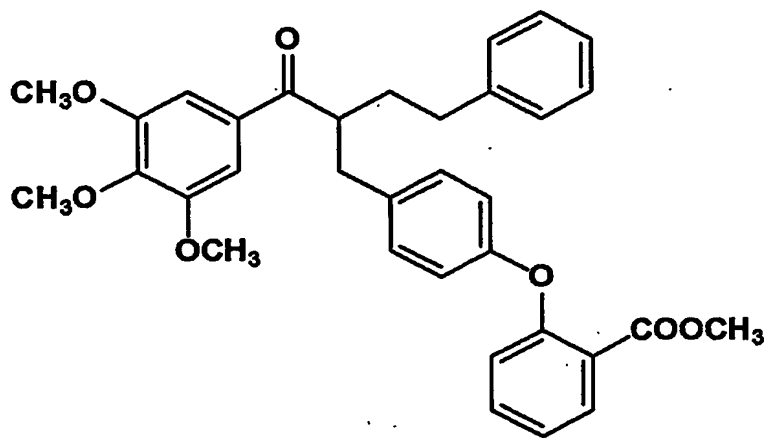
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.15 (m, 7H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.68 (m, 4H)。

【0542】

#### 実施例 7

2-(4-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-フェニルブチル)フェニルオキシ)安息香酸・メチルエステル

【化 386】



参考例 5 で製造した化合物 (200 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で N, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエレントリアミン (147 μl) を加えた。混合物に -78℃で 2 M のリチウムジイソプロピルアミン (610 μl) と 2-[4-(プロモメチル)フェノキシ]安息香酸 (293 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加えた。反応混

化合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1→1：1）によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（153mg）を得た。

TLC：Rf 0.17（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

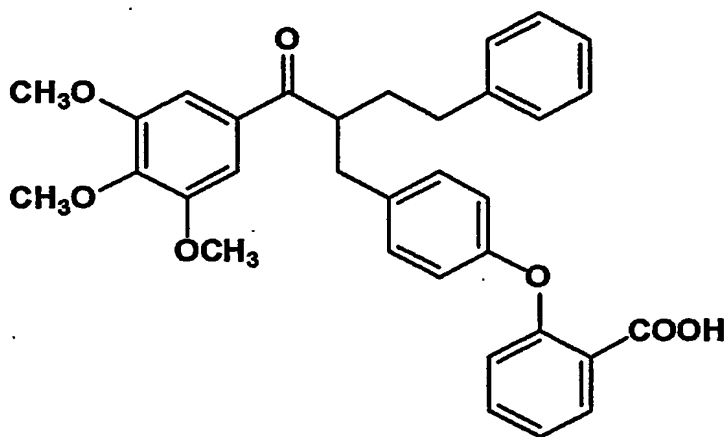
NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.87 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.05 (m, 9H), 6.97 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)。

【0543】

#### 実施例 8

2-（4-（2-（3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル）-4-フェニルブチル）フェニルオキシ）安息香酸

【化387】



実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 7 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC：Rf 0.35（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32-7.10 (m, 8H), 6.96 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (

s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.65 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J = 13.5, 8.7$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 13.5, 5.4$  Hz, 1H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)。

【0544】

#### 実施例 8 (1) ~ 8 (8)

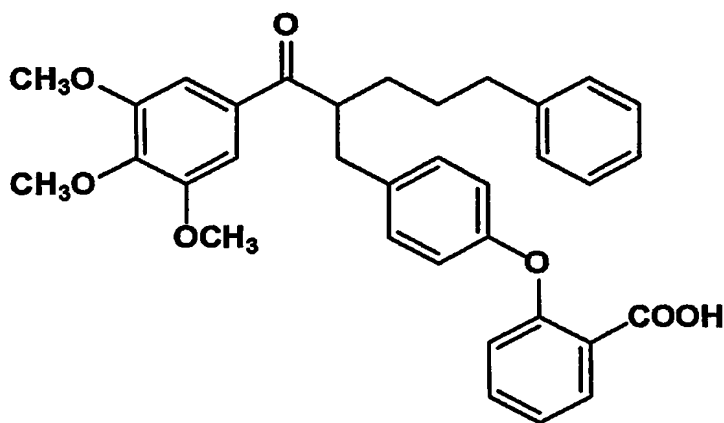
3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸または相当するカルボン酸化合物を、3-フェニルプロピルマグネシウムクロライドまたは相当する化合物 (Grignard試薬) を、2-[4-(プロモメチル)フェノキシ]安息香酸または相当するベンジルハライド化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

【0545】

#### 実施例 8 (1)

3-(2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-5-フェニルペンチル)安息香酸

【化 388】



TLC:  $R_f$  0.43 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

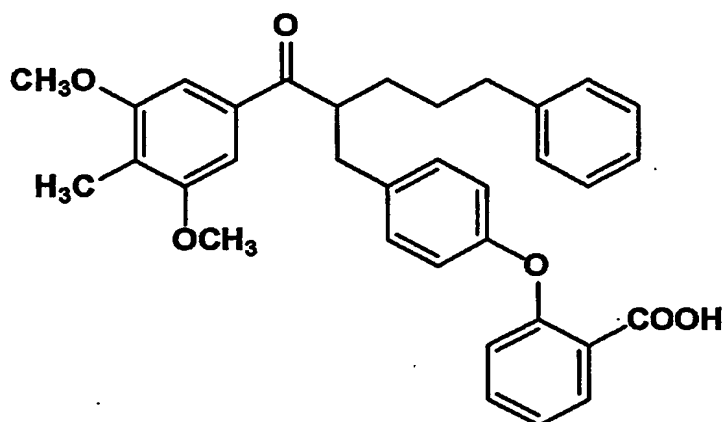
NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.19 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30-7.08 (m, 8H), 7.04 (s, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.63 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.65 (m, 1H), 3.07 (dd,  $J = 13.5, 8.4$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 13.5, 6.0$  Hz, 1H), 2.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.98-1.45 (m, 4H)。

【0546】

実施例 8 (2)

2-(4-(2-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-5-フェニルペンチル)フェニルオキシ)安息香酸

【化389】



TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.8 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25-7.05 (m, 8H), 7.03 (s, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.87 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.78-1.42 (m, 4H).

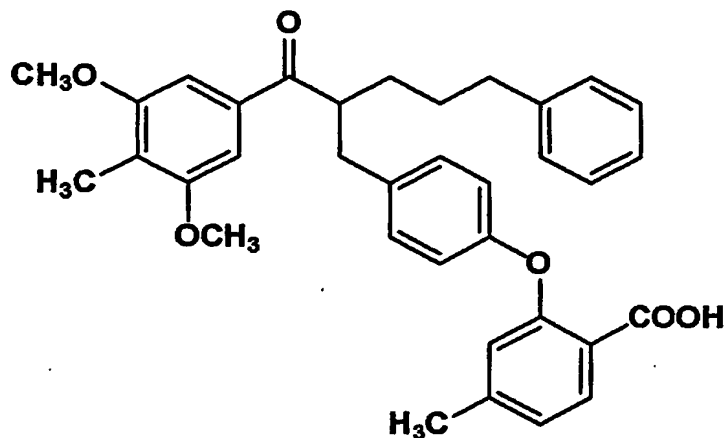
【0547】

実施例 8 (3)

2-(4-(2-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルカルボニル)-5-フェニルペンチル)フェニルオキシ)-4-メチル安息香酸



【化390】

TLC: R<sub>f</sub> 0.61 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

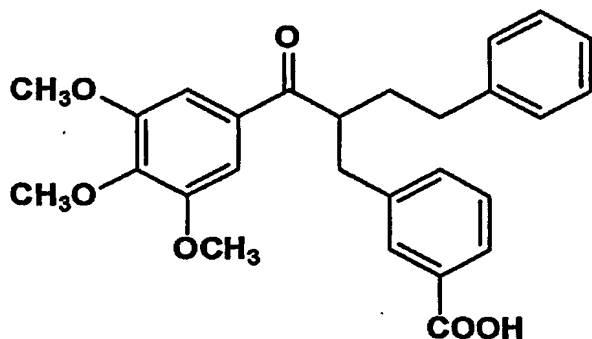
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.6 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 10H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.88 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.78-1.45 (m, 4H).

【0548】

実施例 8 (4)

3-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-フェニルブチル)安息香酸

【化391】

TLC: R<sub>f</sub> 0.48 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.40-7.18 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.77-2.52 (m, 2H),

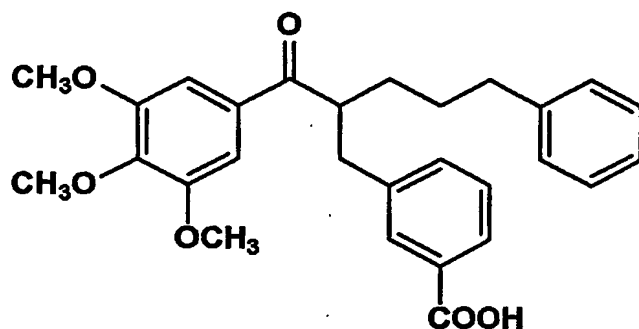
2.18 (m, 1H), 1.88 (m, 1H)。

【0549】

実施例 8 (5)

3-(2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-5-フェニルペンチル)安息香酸

【化392】



TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

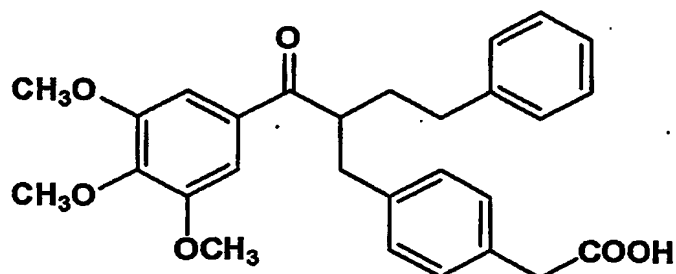
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.40-7.06 (m, 7H), 7.04 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98-1.50 (m, 4H)。

【0550】

実施例 8 (6)

(4-(2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-フェニルブチル)フェニル)酢酸

【化393】



TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28-7.06 (m, 9H), 6.95 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (

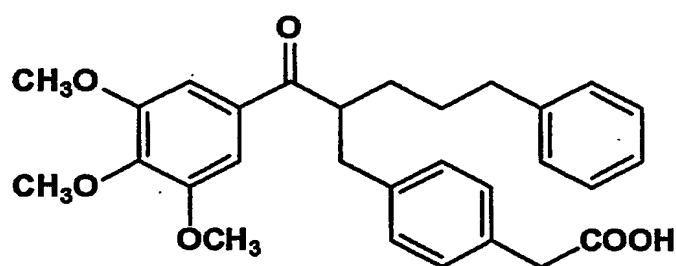
s, 6H), 3.62 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.07 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)。

【0551】

実施例 8 (7)

(4 - (2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニルカルボニル) - 5 - フェニルペンチル) フェニル) 酢酸

【化 3 9 4】



TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

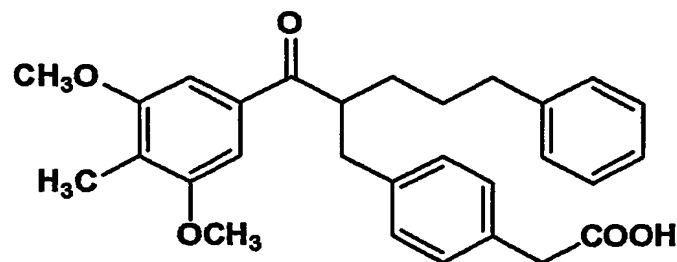
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-7.05 (m, 9H), 7.00 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 3H)。

【0552】

実施例 8 (8)

(4 - (2 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニルカルボニル) - 5 - フェニルペンチル) フェニル) 酢酸

【化 3 9 5】



TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.3 (s, 1H), 7.25-7.00 (m, 11H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.46 (s, 2H), 2.90 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.75-1.45 (m, 4H).

【 0 5 5 3 】

【製剤例】

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 5 0 m g の活性成分を含有する錠剤 1 0 0 錠を得た。

- ・ 2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸 ..... 5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム ( 崩壊剤 ) ..... 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム ( 潤滑剤 ) ..... 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース ..... 4.7 g

【 0 5 5 4 】

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m l ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 2 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 0 0 本を得た。

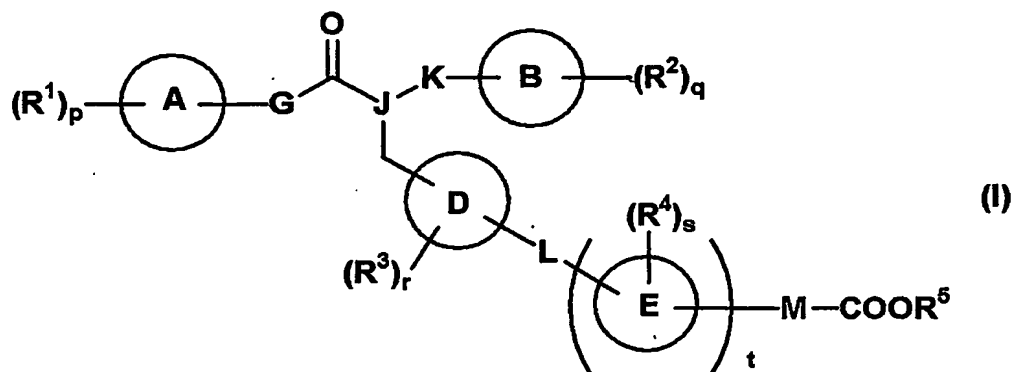
- ・ 2 - ( 4 - ( N - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルカルボニル ) - N - ( 3 - フェニルプロピル ) アミノメチル ) フェニル ) 安息香酸 ..... 2.0 g
- ・ マンニトール ..... 2 0 g
- ・ 蒸留水 ..... 1000 m l

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化 1】



(式中の記号は明細書記載通り。)で示される化合物、それらの非毒性塩。

【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、L P A 受容体に結合し拮抗するため、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、自律神経系異常による分泌障害、脳関連疾患または慢性疾患の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-291137
受付番号	50201490727
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年10月 9日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口  
第2ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】 大家 邦久

【代理人】

【識別番号】 100117732

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口  
第二ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】 小澤 信彦

【代理人】

【識別番号】 100121050

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口  
第2ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】 林 篤史

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号  
氏 名 小野薬品工業株式会社